

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

Departamento de Química Orgánica I



TESIS DOCTORAL

**Nuevas estrategias de glicosidación para la síntesis de
oligosacáridos de interés biológico**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Juan A. Ventura Toledano

Directores

**José Cristóbal López
Ana María Gómez López**

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID



**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA I**

***Nuevas estrategias de glicosidación
para la síntesis de oligosacáridos de
interés biológico***

TESIS DOCTORAL

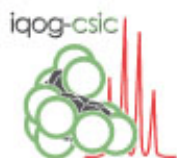
Memoria para optar al grado de Doctor presentada por

Juan A. Ventura Toledano

Directores

Dr. J. Cristóbal López y Dra. Ana M. Gómez

Instituto Química Orgánica General (CSIC)



Madrid, 2015

D. José Cristóbal López Pérez, Profesor de Investigación, y **Dña. Ana María Gómez López**, Investigadora Científica, del Consejo Superior de Investigaciones Científicas,

CERTIFICAN, que la presente Memoria, titulada: **NUEVAS ESTRATEGIAS DE GLICOSIDACIÓN PARA LA SÍNTESIS DE OLIGOSACARIDOS DE INTERÉS BIOLÓGICO** se ha realizado bajo su dirección en el Departamento de Química Bioorgánica del Instituto de Química Orgánica General del Consejo Superior de Investigaciones Científicas por el Licenciado en Química **D. Juan Antonio Ventura Toledano**, y autorizan su presentación para ser calificada como Tesis Doctoral.

Madrid, a 15 de octubre de 2015

Fdo. D. J. Cristóbal López

Fdo. D^a. Ana M. Gómez

Esta Tesis Doctoral ha sido realizada en el **Departamento de Química Bioorgánica** del Instituto de Química Orgánica General, perteneciente al Consejo Superior de Investigaciones Científicas, bajo la dirección del Dr. J. Cristóbal López Pérez, y la Dra. Ana María Gómez López dentro del marco de los proyectos **CTQ2006-15279-C03-02**, **CTQ2009-10343** y **CTQ-2012-32114**



Parte de los resultados obtenidos en esta Tesis se recogen en las siguientes publicaciones:

Glycosyl fluorides from *n*-pentenyl-related glycosyl donors-application to glycosylation strategies

Fraser Reid, B.; López, J.C.; Bernal Albert, P.; Gómez, A.M.; Uriel, C.; Ventura, J.

Canadian Journal of Chemistry **2013**, 91, 51-5

Methyl 1,2-orthoesters as useful glycosyl donors in glycosylation reactions: A comparison with *n*-pent-4-enyl 1,2-orthoesters

Uriel, C.; Ventura, J.; Gómez, A.M.; López, J.C.; Fraser Reid, B.

European Journal of Organic Chemistry **2012**, 16, 3122-3131

Unexpected stereocontrolled Access to $1\alpha,1'\beta$ -disaccharides from methyl 1,2-ortho esters

Uriel, C.; Ventura, J.; Gómez, A.M.; López, J.C.; Fraser Reid, B.

Journal of Organic Chemistry **2012**, 77, 795-800.

Reaction of 1,2-orthoesters with HF-pyridine: A method for the preparation of partly unprotected glycosyl fluorides and their use in saccharide synthesis.

López J.C.; Ventura, J.; Uriel, C.; Gómez, A.M.; Fraser Reid, B.

Organic Letters **2009**, 11-18, 4128-4131.

ÍNDICE

| | |
|--------------------------------|-----|
| Abreviaturas y acrónimos | i |
| Resumen | iii |
| Summary | v |

INTRODUCCIÓN GENERAL 3

| | |
|---|----|
| I. Diversidad estructural y naturaleza de los carbohidratos | 5 |
| II. Herramientas sintéticas dirigidas a la producción de glicodiversidad estructural y funcional | 12 |
| II.a. Formación de enlaces O-glicosídicos. Reacción de glicosidación | 12 |
| II.b. Desarrollo histórico de la síntesis de oligosacáridos | 16 |

OBJETIVOS GENERALES 23

CAPÍTULO 1: Ortoésteres de metilo como dadores de glicosilo 25

1.1. INTRODUCCIÓN 29

| | |
|---|----|
| 1.1.1. Dadores de glicosilo. Antecedentes | 29 |
| 1.1.2. Propiedades de los dadores de glicosilo | 30 |
| 1.1.3. Dadores de glicosilo más relevantes | 31 |
| 1.1.3.1. Tricloroacetimidatos | 31 |
| 1.1.3.2. Tioglicósidos | 32 |
| 1.1.3.3. Glicósidos de <i>n</i> -pentenilo (NPGs) | 34 |
| 1.1.3.4. 1,2-ortoésteres | 36 |
| a. Antecedentes | 36 |
| b. Métodos de preparación | 38 |
| c. 1,2-ortoésteres de pentenilo (NPOEs) | 39 |
| d. Aplicaciones sintéticas de NPOEs | 40 |

1.2. OBJETIVOS 42

1.3. DISCUSION DE RESULTADOS 43

| | |
|--|----|
| 1.3.1. Síntesis de 1,2-ortoésteres de piranosa | 45 |
| 1.3.2. Activación de MeOEs con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Formación estereocontrolada de disacáridos $1\alpha-1'\beta$ a partir de 1,2-ortoésteres de metilo. | 48 |
| 1.3.2.1. Influencia de la naturaleza del MeOE y del promotor ácido en la formación de 1,1' disacáridos | 53 |
| 1.3.2.2. Interpretación mecanística de la formación de $1\alpha-1'\beta$ disacáridos | 55 |

| | |
|---|-----------|
| 1.3.3. Glicosidación de monosacáridos con MeOEs | 57 |
| 1.3.2.1. En presencia de distintos promotores ácidos | 57 |
| 1.3.2.2. Optimización de la relación molar MeOE/aceptor y cantidad de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.. | 59 |
| 1.3.2.3. Acoplamiento de diversos aceptores con MeOEs | 60 |
| 1.3.4. Estudio comparativo de regioselectividad entre NPOEs y MeOEs frente a aceptores dioles monosacáridos..... | 62 |
| 1.3.5. Racionalización de la discriminación regioselectiva observada de MeOEs frente a NPOEs | 65 |
| 1.4. CONCLUSIONES | 67 |
| CAPITULO 2. Síntesis de fluoruros de glicosilo a partir de 1,2-ortoésteres. Aplicación en estrategias de glicosidación | 69 |
| 2.1. INTRODUCCIÓN | 71 |
| 2.1.1. Fluoruros de glicosilo como donadores de glicosilo en reacciones de glicosidación | 71 |
| 2.1.2. Interconversión entre dadores de glicosilo y transformaciones de NPGs, NPOEs y tioglicósidos en fluoruros de glicosilo | 75 |
| 2.2. OBJETIVOS..... | 79 |
| 2.3. DISCUSION DE RESULTADOS..... | 80 |
| 2.3.1. Derivatización de 1,2-ortoésteres de piranosa | 80 |
| 2.3.2. Transformación de 1,2-ortoésteres de piranosa en fluoruros de glicosilo | 82 |
| 2.3.3. Síntesis de 1,2-ortoésteres de furanosa | 83 |
| 2.3.4. Transformaciones de 1,2-ortoésteres de furanosa en fluoruros de furanosilo | 87 |
| 2.3.5. Estrategias de glicosidación selectivas y bi-direccionales entre diferentes donadores de glicosilo | 90 |
| 2.4. CONCLUSIONES | 93 |

| | |
|--|------------|
| CAPITULO 3. Diseño de estrategias de glicosidación regioselectivas en la síntesis de manooligosacáridos relacionados con el agente antiangiogénico PI-88. | 95 |
| 3.1. INTRODUCCION | 97 |
| 3.1.1. Inhibidores de angiogénesis: PI-88 (<i>muparfostat</i>) | 97 |
| 3.1.2. Antecedentes en la síntesis de oligomananos de la serie PI-88 | 99 |
| 3.1.3. Antecedentes en el grupo: Aproximaciones sintéticas basadas en glicosidaciones regioselectivas | 105 |
| 3.2. OBJETIVOS | 111 |
| 3.3. DISCUSIÓN Y RESULTADOS | 112 |
| 3.3.1. Síntesis de materiales de partida | 113 |
| 3.3.2. Síntesis lineal: Primera aproximación sintética | 116 |
| 3.3.2.1. Síntesis del disacárido Man- α -1,2-Man y trisacárido Man- α -1,3-Man- α -1,2-Man | 116 |
| 3.3.2.2. Síntesis del tetrasacárido y pentasacárido constituyentes del complejo PI-88 | 124 |
| 3.3.3. Segunda aproximación sintética | 127 |
| 3.3.3.1. Síntesis lineal (1+1+1+1) del tetrasacárido Man- α -1,3-Man- α -1,3-Man- α -1,3-Man | 128 |
| 3.3.3.2. Síntesis convergente (2+2) del tetrasacárido Man- α -1,3-Man- α -1,3-Man- α -1,3-Man | 132 |
| 3.3.3.3. Síntesis del pentasacárido Man- α -1,3-Man- α -1,3-Man- α -1,3-Man- α -1,2-Man | 133 |
| 3.3.3.4. Síntesis lineal de un hexasacárido | 135 |
| 3.3.3.5. Síntesis convergente de un pentamanano | 136 |
| 3.3.4. Tercera aproximación sintética al pentasacárido de PI-88 | 138 |
| 3.3.4.1. Síntesis convergente (2+3) | 138 |
| 3.3.4.2. Síntesis convergente (2+2+1) | 138 |
| 3.3.4.3. Síntesis convergente (2+1+2) | 140 |
| 3.4. CONCLUSIONES | 143 |

| | |
|--|------------|
| CAPITULO 4. Estrategias de síntesis de oligosacáridos mediante la incorporación de etiquetas químicas tipo BODIPY | 145 |
| 4.1. INTRODUCCIÓN | 147 |
| 4.1.1. Etiquetado de fase: etiquetas químicas solubles | 147 |
| 4.1.2. Etiquetas coloreadas..... | 149 |
| 4.1.3. BODIPYS | 151 |
| 4.1.4. Híbridos BODIPY-Carbohidrato | 153 |
| 4.2. OBJETIVOS | 154 |
| 4.3. DISCUSION DE RESULTADOS | 155 |
| 4.3.1. Síntesis de BODIPYS | 156 |
| 4.3.2. Ensayos de glicosidación de F-BODIPYS | 157 |
| 4.3.3. Ensayos de desbenzoilación del derivado monosacárido-BODIPY-BF ₂ | 159 |
| 4.3.4. Diseño de derivados de BODIPYS compatibles con las secuencias sintéticas implicadas en glicosidación | 164 |
| 4.3.4.1. Síntesis de derivados de B-alkil BODIPYS | 165 |
| 4.3.4.2. Ensayos de glicosidación de 4,4-dietil-BODIPY con MeOEs | 166 |
| 4.3.4.3. Síntesis de B-aril BODIPYS | 167 |
| 4.3.4.4. Ensayos de glicosidación de 4,4-difenil BODIPY con MeOEs..... | 169 |
| 4.3.5. Síntesis convergente (1+1+2) del tetrasacárido componente del complejo PI88..... | 170 |
| 4.4. CONCLUSIONES | 173 |
| CONCLUSIONES GENERALES | 175 |
| 5. PARTE EXPERIMENTAL | 181 |
| 5.1. Materiales y métodos..... | 183 |
| 5.2. Numeración de los compuestos | 184 |
| 5.3. Procedimientos generales..... | 186 |
| 5.4. Preparación de productos y caracterización | 190 |
| 5.4.1. Compuestos del capítulo 1..... | 190 |
| 5.4.2. Compuestos del capítulo 2 | 212 |
| 5.4.3. Compuestos del capítulo 3 | 230 |
| 5.4.4. Compuestos del capítulo 4 | 254 |
| 5.5. Espectros | 263 |

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

| | |
|-----------|--|
| AcO | Acetato |
| AL | Acido de Lewis |
| API-ES | Ionización a Presión Atmosférica-Electrospray |
| MS AW 300 | Tamiz molecular lavado con ácido |
| BnO | Bencilo |
| BODIPY | Borodipirrometeno |
| BzO | Benzoato |
| CCF | Cromatografía de capa fina |
| cat. | Catalítico |
| col. | Colaboradores |
| COSY | Espectroscopía de Correlación |
| DAST | Trifluoruro de dietil amino sulfuro |
| DBU | 1,8-Diazabiclo(5.4.0)undec-7-eno |
| DCE | Dicloroetano |
| DDQ | 2,3-Dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona |
| DMF | Dimetilformamida |
| Equiv. | Equivalentes |
| ESI | Ionización por electrospray en modo positivo |
| FGF | Factores de crecimiento de fibroblastos |
| g | Gramos |
| GP | Grupo protector |
| GPI | Glicofosfatilinositol |
| GS | Grupo saliente |
| h | Horas |
| Hex | Hexano |
| HSQC | Espectroscopía de Correlación de Cuanto-Simple Heteronuclear |
| Hz | Hertzios |
| IDCP | Perclorato de iodo dicolidina |
| IR | Infrarrojo |
| J_{C-H} | Constante de acoplamiento C-H |
| J_{H-H} | Constante de acoplamiento H-H |
| M | Molar |
| mCPBA | Acido <i>meta</i> -cloroperbenzoico |
| MeO | Metoxilo |
| MeOE | Ortoéster de metilo |
| min | Minutos |
| mL | Mililitros |
| Mmol | Milimoles |
| MW | Microondas |
| NBS | N-bromosuccinimida |

| | |
|--------------|---|
| NIS | N-Iodosuccinimida |
| nm | Nanómetros |
| NPG | Glicósido de <i>n</i> -pentenilo |
| NPOE | Ortoéster de <i>n</i> -pentenilo |
| °C | Grados centígrados |
| p.f | Punto de fusión |
| PCR | Reacción en cadena de la polimerasa |
| Piv | Pivaloilo |
| ppm | Partes por millón |
| Pyr | Piridina |
| Q-TOF | Cuadripolo-tiempo de vuelo |
| RDAS | Selectividad recíproca dador-aceptor |
| Rf | Factor de retención |
| Rto. | Rendimiento |
| ta | Temperatura ambiente |
| TCA | Tricloroacetimidato |
| TBDPS | Tert-butildifenilsililo |
| THF | Tetrahidrofurano |
| VEFG | Factor de crecimiento vascular endotelial |

RESUMEN

En este trabajo se ha evaluado la utilidad de 1,2-ortoésteres de metilo (MeOEs) como dadores de glicosilo en estrategias de glicosidación. En primer lugar, se ha llevado a cabo un estudio de su regioselectividad en reacciones de glicosidación empleando diferentes polioles como aceptores. Los resultados obtenidos se han comparado con los obtenidos previamente por 1,2-ortoésteres de pentenilo (NPOEs). Ambos dadores de glicosilo dieron resultados similares frente a diferentes tipos de aceptores, si bien los NPOEs mostraron ser algo más regioselectivos. Esta discrepancia en regioselectividad podría ser explicada en base a diferentes especies catiónicas intermedias implicadas en la activación de MeOEs y NPOEs. Por otro lado, los MeOEs presentan la ventaja del bajo coste del metanol, en comparación con el alcohol *n*-pentenílico presente en NPOEs. Adicionalmente, se ha estudiado la formación estereocontrolada de disacáridos $1\alpha,1'\beta$ tras la activación con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ de algunos 1,2-ortoésteres de metilo.

Como prueba de la versatilidad de MeOEs en procesos de glicosidación, se ha desarrollado un método eficiente y sencillo para la preparación de fluoruros de glicosilo a partir de 1,2-ortoésteres de alquilo. Esta metodología, basada en el empleo de HF-Piridina como catalizador ácido y fuente de anión fluoruro nucleófilo simultáneamente, ha probado ser un método útil que es además compatible con la presencia de diferentes grupos protectores así como de hidroxilos libres en los ortoésteres de partida. Los fluoruros de glicosilo sintetizados, han sido empleados en estrategias de glicosidación ortogonales y bi-direccionales.

Por otra parte, se ha desarrollado un método de síntesis de oligomananos, empleando MeOEs como dadores de glicosilo, basado en la formación regioselectiva de enlaces glicosídicos que se ha aplicado a la síntesis de los componentes mayoritarios del compuesto denominado PI88 o *muparfostat*. Éste es un derivado con actividad antitumoral e inhibidor de la angiogénesis, que actualmente está en evaluación clínica fase III para el tratamiento del carcinoma hepatocelular. Su estructura química, se compone de una mezcla de tri-, tetra- y pentamananos polisulfatados con uniones glicosídicas tipo α -1,3, y α -1,2 en el residuo terminal del extremo reductor. La regioselectividad mostrada por MeOEs en las reacciones de glicosidación

implicadas en este esquema sintético fue coincidente con la descrita en anteriores trabajos de nuestro grupo de investigación que habían empleado NPOEs como dadores de glicosilo. En este contexto, se han evaluado tres estrategias principales para el acceso al tetra- y pentasacárido componentes de PI-88. De entre las diferentes rutas sintéticas ensayadas, hemos podido concluir que rutas convergentes de tipo “2+2+1” y “2+1+2” son las más eficientes. Adicionalmente, el empleo de una metodología derivada de éstas ha permitido llevar a cabo la síntesis de penta- y hexamananos lineales con uniones α -1-3.

Finalmente, se ensayó la incorporación de una sonda fluorescente tipo boro-dipirrometeno (BODIPY) en posición anomérica del monosacárido empleado como primer aceptor de glicosilo en la secuencia sintética. La incorporación de dicha sonda fluorescente facilita la detección y purificación cromatográfica de los intermedios oligosacarídicos implicados en la síntesis del compuesto PI-88. Este derivado “monosacárido-BODIPY” ha sido empleado en una síntesis convergente (1+1+2) del tetrasacárido componente de PI-88.

La implementación de esta última tarea requirió la preparación y estudio de varios tipos de BODIPYS a fin de que fuesen compatibles con las condiciones de reacción empleadas a lo largo de toda la secuencia sintética. En este contexto, se evaluó el comportamiento de varios BODIPYs que diferían en los sustituyentes unidos al átomo de boro. Como resultado final, se pudo encontrar un derivado de tipo BODIPY-BPh₂, que reunía estas características. Este BODIPY-BPh₂ ha sido sintetizado siguiendo una metodología recientemente patentada en nuestro grupo de investigación dónde se ha empleado trifenilborano (BPh₃) en la etapa de complejación del dipirrometano 1-oxi-sustituido intermedio.

SUMMARY

In this work we have evaluated the scope of methyl 1,2-orthoesters (MeOEs) as donors in glycosylation strategies. Firstly, we carried out a study of the regiopreferences associated to MeOEs in glycosylation reactions using several monosacharide-polyols as acceptors. In general, the results obtained were in agreement with those previously observed with *n*-pentenyl 1,2-orthoesters (NPOEs), although NPOEs displayed a slightly higher regioselectivity in certain instances. This discrepancy in regioselectivity has been ascribed to the existence of different reactive intermediates arising from MeOEs or NPOEs. On the other hand, MeOEs have the advantage of the low cost of methanol compared to that of *n*-pentenyl alcohol present in NPOEs. Additionally, we have studied the observed formation of mannose 1 α ,1' β disaccharides in the BF₃·Et₂O-mediated reaction of certain MeOEs.

As proof of the versatility of MeOEs in glycosylation processes, an efficient method for the preparation of glycosyl fluorides from MeOEs has been developed. This protocol is based in the use of HF-pyridine complex as a reagent that functions simultaneously as an acid catalyst and as source of nucleophilic fluoride. The method has proven to be compatible with the presence of different protecting substituents as well as that of free hydroxyl groups in the starting MeOEs. The ensuing glycosyl fluorides have been used in orthogonal and bi-directional glycosylation strategies.

On the other hand, a method for the synthesis of oligomannans using MeOEs as glycosyl donors has been developed. The method, which is based on the observed regioselectivity in the glycosylation of mannose-derived triols displayed by MeOEs, has been applied to the preparation of the major components of PI-88 (also called muparfostat). Muparfostat, consists on a mixture of polysulfated tri-, tetra- and pentamannans containing α -1,3, and α -1,2 glycosyl bonds, the latter in the reducing-end. We have evaluated three main synthetic strategies to the tetra- and pentamannan components of muparfostat. Among the synthetic routes explored, two convergent routes ("2+2+1" and "2+1+2") proved to be the more efficient to the pentasaccharide. In addition,

application of this methodology has allowed access to linear α -1,3, penta- and hexamannan oligosaccharides.

Finally, we have evaluated the potential advantages associated to the incorporation of a fluorescent probe to the different synthetic intermediates. In fact, we have observed that the presence of a boron dipyrromethene (BODIPY)-type fluorescent probe (at the anomeric position in the first monosaccharide acceptor) facilitated the detection and chromatographic purification of the different synthetic oligosaccharide intermediates. Such monosaccharide-BODIPY derivative has been used in a convergent approach to the tetrasaccharide component of muparfostat.

The implementation of the above-mentioned task has required the preparation and study of different BODIPY derivatives, in search for those chemically stable to the reaction conditions used throughout the synthetic sequence. In this context, we evaluated several BODIPYs differing in the substituents attached to boron. Finally, we found that a BODIPY-BPh₂ derivative complied with these requirements. The preparation of the BODIPY-BPh₂ probe benefitted from a recently patented method for the synthesis of BODIPYs coming from our laboratory, and has involved the use triphenylborane (BPh₃) in the final complexation of a 1-oxy-dipyrromethane intermediate.

INTRODUCCIÓN GENERAL

El término **Carbohidrato**, según la definición dada por la IUPAC, incluye a monosacáridos, oligosacáridos y polisacáridos, así como aquellas sustancias derivadas de monosacáridos por reducción del grupo carbonilo (alditoles), por oxidación de uno o más ácidos carboxílicos terminales, o por reemplazo de uno o más grupos hidroxilo por un hidrógeno, un grupo amino, un tiol, o algún grupo heteroatómico similar.

La investigación y el estudio fundamental de la química de los carbohidratos simples fue llevada a cabo en el siglo XIX por Emil Fischer. Comenzó con la elucidación estructural de los carbohidratos, empleando el microanálisis y la química de la fenilhidrazina que él mismo desarrolló.¹ En 1890 y en sólo una década, pudo asignar la configuración relativa de la mayoría de los monosacáridos conocidos y además había sintetizado muchos de ellos. Fue tal su aportación, que se le otorgó el premio Nobel en Química² en reconocimiento a sus servicios extraordinarios en la síntesis de carbohidratos y purinas.



Fotografía de Emil Fischer en su laboratorio de Berlín en 1898¹

¹ Stick, R. V. en *Carbohydrates*; Academic Press: London, **2001**, 3-8

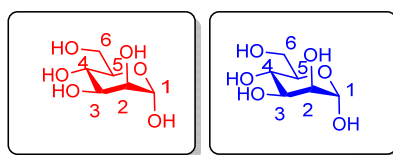
² http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1902/press.html

I. DIVERSIDAD ESTRUCTURAL Y NATURALEZA DE LOS CARBOHIDRATOS.

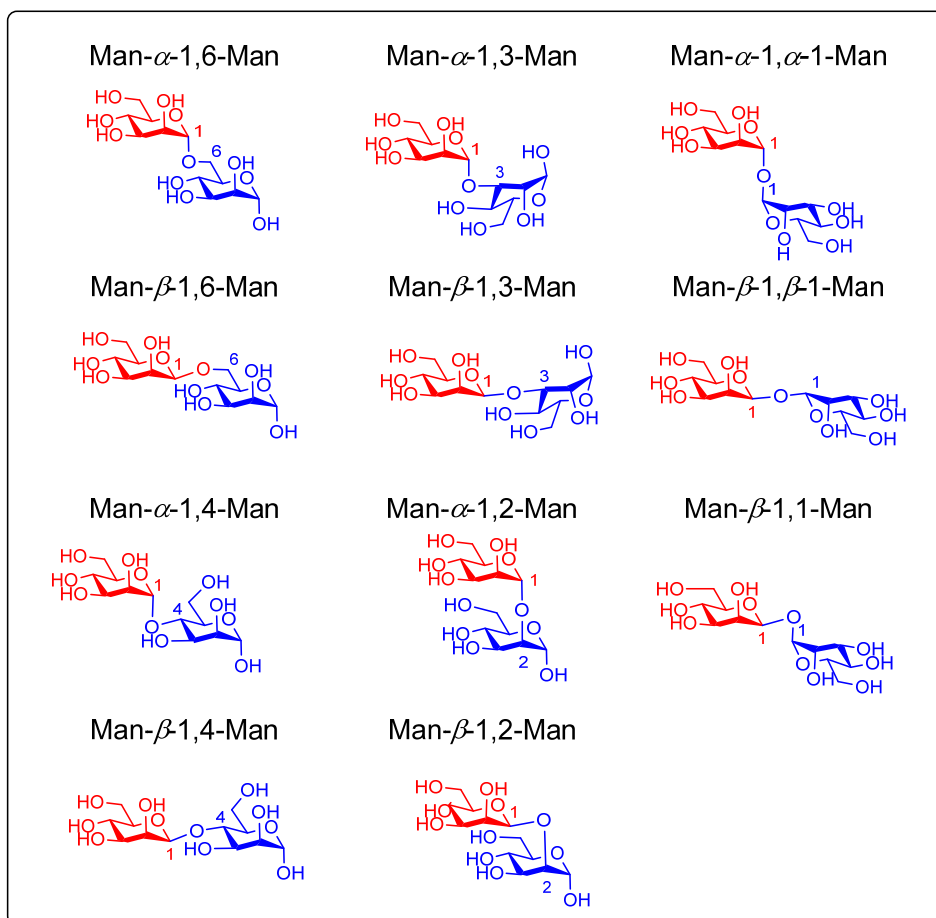
Durante mucho tiempo la relevancia biológica de los carbohidratos se vio infravalorada, ya que eran considerados únicamente como material de reserva energética o de soporte estructural. Hoy en día, sin embargo, está bien establecido que juegan un papel trascendental en numerosos procesos biológicos. Los **carbohidratos** forman parte, junto con ácidos nucleicos, proteínas y lípidos, de los principales tipos de biomoléculas.³ Mientras que las proteínas y los ácidos nucleicos son casi exclusivamente lineales y presentan un único tipo de enlace entre sus unidades constituyentes (*enlaces amida para las proteínas y enlaces 3'-5' fosfodiéster para los ácidos nucleicos*), los carbohidratos se combinan presentando una extraordinaria variedad estructural.⁴ Esta complejidad deriva del gran número de monosacáridos, de la diversidad de sus posibles uniones, y de su capacidad de ramificación. Todos estos factores conllevan que sean portadores de una gran diversidad de información. Sin embargo, esta complejidad se traduce también en una mayor dificultad en su síntesis, debido a la necesidad de controlar tanto la regioquímica de la unión como la estereoquímica de la posición anomérica (*Figura I.1*).

³ Dwek, R. A. *Chem Rev.* **1996**, 96, 683-720

⁴ a) Castagner, B.; Seeberger, P. H. *Top. Curr. Chem.* **2007**, 278, 289-309 b) Coullerez, G.; Seeberger, P. H.; Textor, M. *Macromol. Bioscience* **2006**, 6, 634-647 c) Ito, Y.; Manabe, S. *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 3077-3084



D-manosa

**Figura I.1.** Posibilidades de formación de enlace para un disacárido entre dos D-manosas

La combinación de dos hexosas iguales (representada en la *Figura I.1* para la D-manosa) originará un buen número de estructuras que dependerá de: i) el tamaño del anillo de ambas unidades a combinar (furanosa o piranosa), ii) los distintos puntos de enlace, iii) la configuración anomérica (α o β). Así, cada centro anomérico puede combinarse con cualquiera

de los cinco grupos hidroxilos disponibles (C1, C2, C3, C4, y C6), en configuración α o β , dando lugar a la formación de hasta 11 isómeros posibles. Si se emplean en la combinación dos hexosas diferentes, además hay que considerar la secuencia de monómeros, con lo que el número de disacáridos posibles se duplica. Así, mientras que cuatro nucleótidos diferentes originarían sólo 24 tetranucleótidos distintos, cuatro monosacáridos diferentes podrían generar hasta 35560 tetrasacáridos.⁵ Es importante reseñar que este número de combinaciones teóricamente posibles, explica la diversidad de carbohidratos, pero en la naturaleza este número se ve limitado por el número de glicosiltransferasas existentes.

Esta complejidad estructural explica que la naturaleza use este repertorio de estructuras derivadas de carbohidratos, como sistema de codificación y de almacenaje de información biológica, dirigida al reconocimiento molecular específico, con participación en procesos fundamentales, tales como la fertilización, replicación viral, infección bacteriana, crecimiento celular, degradación de coágulos de sangre, inflamación, procesos de adhesión célula-célula (como angiogénesis y metástasis), y otros procesos relacionados con el sistema inmune.

Aunque los carbohidratos pueden presentarse sin estar unidos a otros grupos de moléculas, la gran mayoría de ellos se encuentra combinados con proteínas y lípidos, dando lugar a la formación de estructuras conocidas como **glicoconjugados** (glicoproteínas,⁶ glicolípidos⁷).

En las células eucariotas, los glicoconjugados son formados de forma escalonada en el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi (*Figura 1.2*).⁸ En este proceso, conjuntos de monosacáridos llegan al interior de la célula, y son ensamblados por enzimas glicosiltransferasas en oligosacáridos acoplados a un armazón molecular de proteína o lípido. Una vez finalizado el proceso de biosíntesis, estos compuestos se insertan en la membrana citoplasmática, y pueden servir como ligandos para receptores frente a otras células o patógenos.

⁵ Hodgson, J. *Biotechnology* **1991**, 9, 609-613

⁶ Gahmberg, C. G.; Tolvahan, M. *TIBS*. **1996**, 21, 308-311

⁷ Stults, C. L. M.; Sweely, C. C.; Macher, B. A. *Glycosphingolipids: Structure, biological source and properties*, en *Methods in Enzymology*, 179, pp. 167-214; Academic Press, San Diego, California **1989**

⁸ Jenkins, N.; Parekh, R. B.; James, D.C. *Nat. Biotechnol.* **1996**, 14, 975 -981

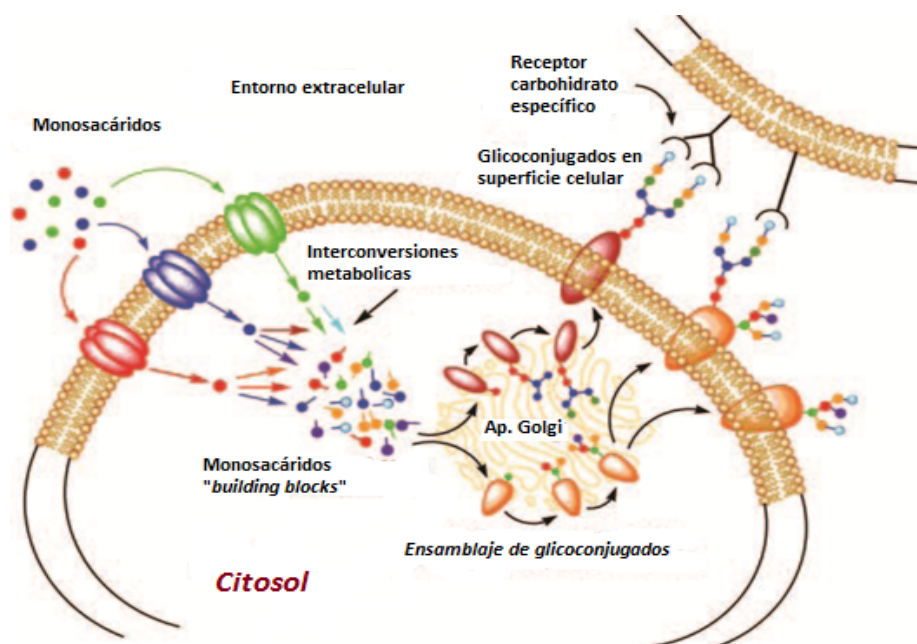


Figura 1.2. Biosíntesis de glicoconjugados y reconocimiento en la superficie celular ⁹

El estudio de oligosacáridos y glicoconjugados ha interesado a la comunidad científica durante décadas, de tal forma que a comienzo de los años 80, condujo a la definición de una nueva disciplina conocida como **Glicobiología**.¹⁰ Aunque los avances han sido lentos, sobre todo si se comparan con los logrados en el campo de las proteínas y los ácidos nucleicos, los glicobiólogos han desarrollado un gran esfuerzo tratando de establecer la relación entre la estructura y la actividad de los oligosacáridos, así como su influencia en enfermedades cardiovasculares, cáncer, septicemia, enfermedades bacterianas, víricas, e infecciones parasitarias.

Comprender el papel que juegan los carbohidratos en los procesos biológicos es de fundamental importancia para el desarrollo de nuevos fármacos y agentes terapéuticos.^{8,11} La glicosidación afecta a diferentes funciones celulares como la proliferación y diferenciación, y

⁹ Figura tomada de: Bertozzi, C.R.; Kiessling, L.L. *Science* **2001**, 291, 2357-2364

¹⁰ Rademacher, T. W.; Parekh, R.B.; Dwek, R. A. *Annu. Rev. Biochem.* **1988**, 57, 785-838

¹¹ Seeberger, P.H.; Werz, D.B. *Nature* **2007**, 446, 1046-1051

otros procesos biológicos complejos como la respuesta inmune.¹² Los oligosacáridos en la superficie de las células están dispuestos para mediar en la comunicación intercelular,¹³ incluyendo el reconocimiento de patógenos,¹⁴ y para distinguir las estructuras naturales propias del organismo de las anormales que pueden generar una respuesta inmune.¹⁵ De esta forma, la dinámica de estas moléculas, refleja el estado fisiológico de la célula y puede ser indicativa de una enfermedad.¹⁶ En ese sentido, las herramientas de trabajo provistas por la investigación en el campo de la química han demostrado ser indispensables para la investigación en glicobiología. Los oligosacáridos y glicoproteínas sintéticos proveen información valiosa para poder establecer una correlación entre la estructura y la función que tienen estos glicoconjugados en los sistemas biológicos.

Glicomiméticos sintéticos pueden modular la actividad de los receptores posicionados en la superficie de las células¹⁷ y están siendo empleados en el desarrollo de agentes terapéuticos.¹⁸ Glicósidos de pequeño tamaño pueden actuar como **inhibidores de enzimas**¹⁹ (glicosiltransferasas o glicosidasas) bloqueando el ensamblaje de estructuras específicas de oligosacáridos.

Además, herramientas analíticas propias de la genómica o proteómica aplicadas sobre estos glicoconjugados, como los “*glycan microarrays*”,²⁰ permiten estudiar la interacción carbohidrato-proteína, y determinar la función del glicósido en estudio. Un ejemplo de la utilidad de esta técnica es la descripción de las interacciones *carbohidrato-proteína* relacionadas con el proceso de infección del virus VIH, de tal forma que el conocimiento adquirido en este estudio²¹ (*mapa*

¹² a) Van Kooyk, Y.; Rabinovich, G.A. *Nat. Immunol.* **2008**, 9, 593-601 b) Rabinovich, G.A.; Toscano, M.A. *Nat. Rev. Immunol.* **2009**, 9, 338-352

¹³ Haines, N.; Irvine, K. D. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* **2003**, 4, 786-797

¹⁴ a) Herrmann, M.; Von der Lieth, C. W.; Stehling, P.; Reutter, W.; Pawlita, M. *J. Virol.* **1997**, 71, 5922-5931 b) Suzuki, Y. *Biol. Pharm. Bull.* **2005**, 28, 399-408

¹⁵ Upreti, R. K.; Kumar, M.; Shankar, V. *Proteomics* **2003**, 3, 363-379

¹⁶ Dube, D. H.; Bertozzi, C. R. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2005**, 4, 477-488

¹⁷ Kiessling, L. L.; Gestwicki, J. E.; Strong, L. E. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, 4, 696-703

¹⁸ Ernst, B.; Magnani, J.L. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2009**, 8, 661-677

¹⁹ Rempel, B. P.; Withers, S. G. *Glycobiology* **2008**, 18, 570-586

²⁰ Park, S. y Shin, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3180-3182

²¹ Shapire, E.O.; Stanfield, R. L.; Crispin, M. D.; Morris, G.; Zwick, M.B.; Pantophlet, R.A.; Parren, P.W.; Rudd, P.M.; Dwek, R. A.; Burton, D.R.; Wilson, A. *Adv. Exp. Med. Biol.* **2003**, 535, 205-218

del epítipo del carbohidrato) fue esencial para la creación de una **vacuna basada en carbohidratos**.²² Otros ejemplos de vacunas basadas en carbohidratos son aquellas relacionadas con enfermedades parasitarias como la malaria²³ o la leishmaniasis,²⁴ o con enfermedades bacterianas como *Haemophilus influenzae* tipo b.²⁵

Adicionalmente, el **etiquetado metabólico**²⁶ permite identificar oligosacáridos y monitorizar sus cambios dinámicos. Los cambios en las glicosidaciones post-traduccionales (transcripcionales), son indicadores de la progresión de las enfermedades y pueden ser monitorizados con la maquinaria metabólica de la célula por **reacciones químicas bioortogonales**.²⁷ La visualización directa de proteínas a través del **etiquetado fluorescente**²⁸ en células y organismos “*in vivo*” ha revelado importantes datos sobre la disposición espacial de los oligosacáridos y ha demostrado ser útil para comprender como los cambios en los patrones de glicosidación se relacionan con el estado fisiológico de una célula u organismo.

Los carbohidratos sintéticos también pueden emplearse para generar **sistemas de administración de fármacos**,²⁹ para la **glicodiversificación de productos naturales**,³⁰ y como **adyuvantes**,³¹ contribuyendo a poder cruzar la línea entre la química de carbohidratos y la investigación médica.

²² Adams, E. W.; Rartner, D.M.; Bokesch, H.R.; McMahon, J.B.; O’Keefe, B.R.; Seeberger, P.H. *Chem. Biol.* **2004**, *11*, 875–881

²³ Schofield, L.; Hewitt, M.C.; Evans, K.; Siomos, M.A.; Seeberger P. H. *Nature* **2002**, *418*, 785–789

²⁴ Liu, X.; Siegrist, S.; Amacker, M.; Zurbriggen, R.; Pluschke, G.; Seeberger, P.H. *ACS Chem. Biol.* **2006**

²⁵ Verez-Bencomo, V.; Fernandez-Santana, V.; Hardy, E.; Toledo, M.E.; Rodriguez, M.C.; Heynngnezz, L.; Rodriguez, A.; Baly, A.; Herrera, L.; Izquierdo, M. *Science* **2004**, *305*, 522–525

²⁶ a) Xie, R.; Hong, S.; Feng, L.; Rong, J.; Chen, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9914–9917 b) Pons, J. M.; Dumont, A.; Sautejeau, G.; Fugier, E.; Baron, A.; Dukan, S.; Vauzeilles, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1275–1278

²⁷ a) Rabuka, D.; Hubbard, S. C.; Laughlin, S. T.; Argade, S. P.; Bertozzi, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12078–12079 b) Sletten, E. M.; Bertozzi, C. R. *Acc. Chem Res.* **2011**, *44*, 666–676

²⁸ a) Laughlin, S. T.; Baskin, J. M.; Amacher, S. L.; Bertozzi, C. R. *Science* **2008**, *320*, 664–667 b) Sánchez, M. I.; Martínez-Costas, J.; Mascareñas, J. L.; Vázquez, M. E. *ACS Chem. Biol.* **2014**, *9*, 2742–2747

²⁹ Kikkeri, R.; Lepenies, B.; Adibekian, A.; Laurino, P.; Seeberger, P.H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2110–2112

³⁰ Mendez, C.; Salas, J. A. *Trends Biotechnol.* **2001**, *19*, 449–456

³¹ a) Deng, K.; Adams, M.M.; Damani, P.; Livingston, P.O.; Ragupathi, G.; Gin, D.Y. *Angew Chem. Int. Ed. Engl.* **2008**, *47*, 6395–6398 b) Deng, K.; Adams, M.M.; Gin, D.Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5860–5861

De ahí de la importancia de disponer de rutas químicas eficientes para la producción de oligosacáridos que permitan conseguir estos objetivos. En la *Figura I.3* podemos ver un resumen de las diferentes aplicaciones biomédicas de los carbohidratos sintéticos.

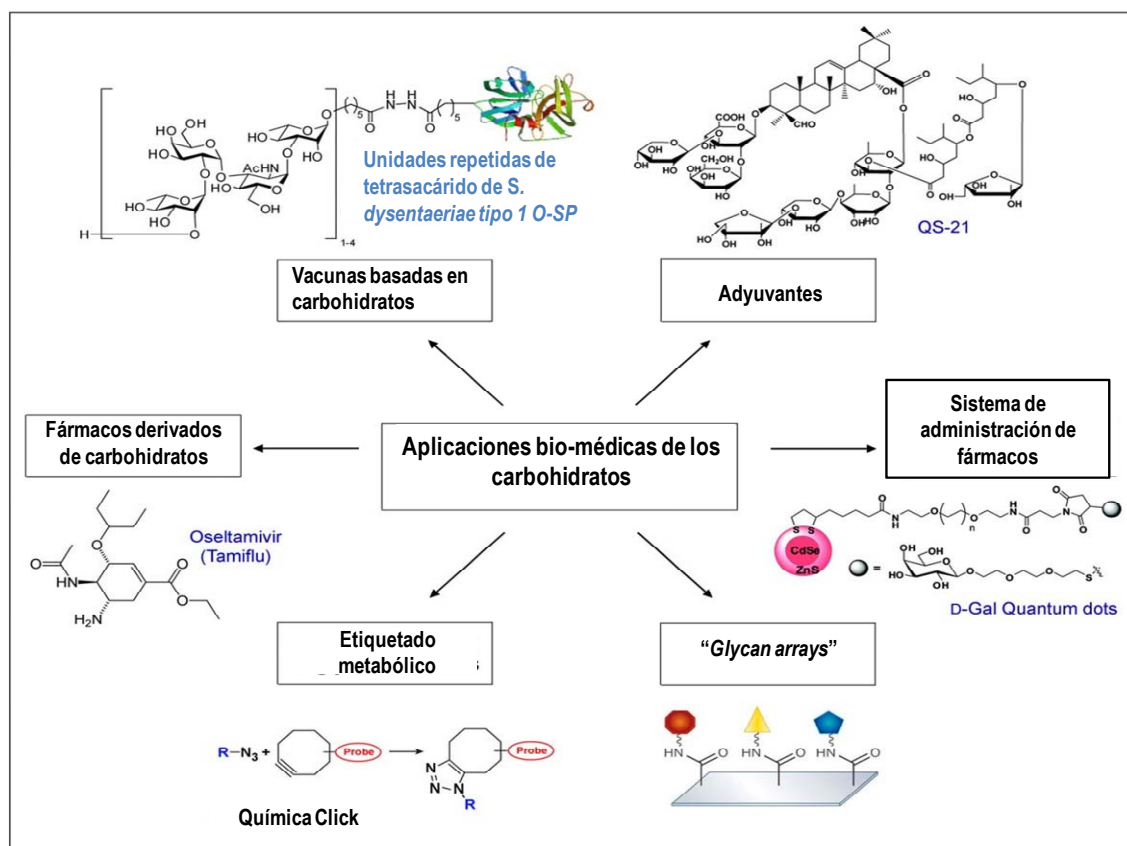


Figura I.3. Aplicaciones biológicas de los carbohidratos ¹⁷

II. HERRAMIENTAS SINTÉTICAS DIRIGIDAS A LA PRODUCCIÓN DE GLICODIVERSIDAD ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL.

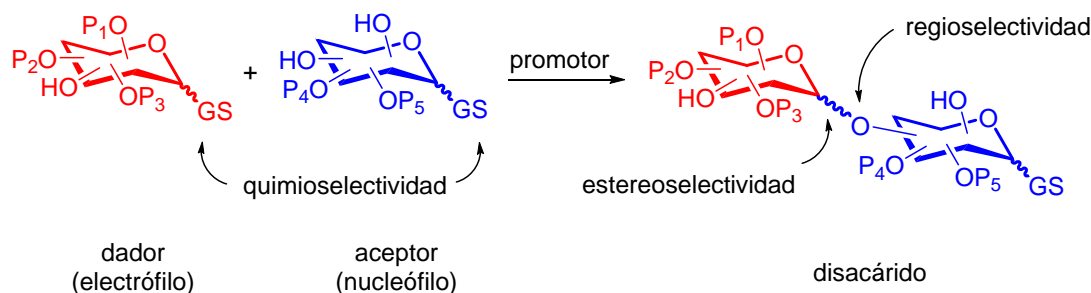
La toma de conciencia del significado biológico de los oligosacáridos, glicoconjugados y productos naturales que contienen carbohidratos en su estructura ha impulsado el desarrollo de nuevas herramientas sintéticas para su obtención. Habitualmente, una vez que un oligosacárido determinado ha sido asociado a una actividad biológica, se lleva a cabo su síntesis para establecer o confirmar su estructura, ó bien para su uso en estudios biológicos o bioquímicos. Sin embargo, el disponer de cantidades adecuadas de oligosacáridos no es un proceso sencillo ni rutinario. Por una parte, el aislamiento de fuentes naturales suele ser insuficiente, y por otra, los protocolos habitualmente empleados para la preparación de oligonucleótidos (PCR) o proteínas (expresión bacteriana) no pueden ser empleados para su amplificación. De ahí que sea necesario de disponer de las herramientas sintéticas adecuadas.

II.a. Formación de enlaces O-glicosídicos: Reacción de glicosidación

La reacción de formación de enlaces glicosídicos, denominada **reacción de glicosidación**³² (*Esquema I.1*), consiste en el desplazamiento nucleófilo de un grupo saliente (GS) unido al carbono anomérico de un residuo de azúcar por un grupo hidroxilo de otra molécula. El compuesto que aporta el resto de glicosilo se denomina dador o donador de glicosilo, mientras que el que contribuye con la funcionalidad alcohol se conoce como aceptor de glicosilo. Habitualmente, la reacción se lleva a cabo en presencia de un promotor cuya finalidad es facilitar

³² a) Sinaÿ, P. *Pure & Appl. Chem.* **1991**, 63, 519-528 b) Schmidt, R. R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 212-235 c) Toshima, K.; Tatsuta, K. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1503-1531 d) Boons, G.-J. *Comtemp. Org. Synth.* **1996**, 173-200 e) Whitfield, D. M.; Douglas, S. P. *Glycoconjugate Journal* **1996**, 13, 5-17 f) Seeberger, P. H.; Bilodeau, M. T.; Danishefsky, S. J. *Aldrichimica Acta* **1997**, 30, 75-92 g) Davis, B. G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 2137-2160 h) Jung, K.-H.; Müller, M.; Schmidt, R. R. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 4423-4442 i) Seeberger, P. H.; Haase, W.-C. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 4349-4393 j) Hanessian, S.; Lou, B. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 4443-4463 k) Boons, G.-J.; Demchenko, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 4539-4565

la activación del grupo saliente. Los promotores se pueden emplear en cantidades estequiométricas,³³ o catalíticas, dependiendo del grupo saliente a activar.³⁴



Esquema I.1. Reacción de glicosidación y selectividad.

A pesar de que esta reacción es aparentemente sencilla constituye uno de los desafíos más importantes en la química de carbohidratos, ya que el éxito de la reacción depende de muchos factores como la reactividad relativa del donador y el aceptor, de la naturaleza del promotor, o de los sustituyentes presentes en las dos unidades de azúcar a combinar. Como puede verse en el *esquema I.1*, la reacción de glicosidación, presenta hasta tres de los cuatro modos de selectividad existentes en química orgánica: estereoselectividad, quimioselectividad y regioselectividad.³⁵ El cuarto tipo de selectividad, la enantioselectividad, no suele considerarse en la síntesis de oligosacáridos, debido a la quiralidad natural intrínseca tanto del dador como del aceptor de glicosilo.

En relación con la estereoselectividad, el descubrimiento hace ya más de 70 años, de Frush e Isbell³⁶ sobre la presencia de un grupo participante en el hidroxilo de C-2, demostró que es

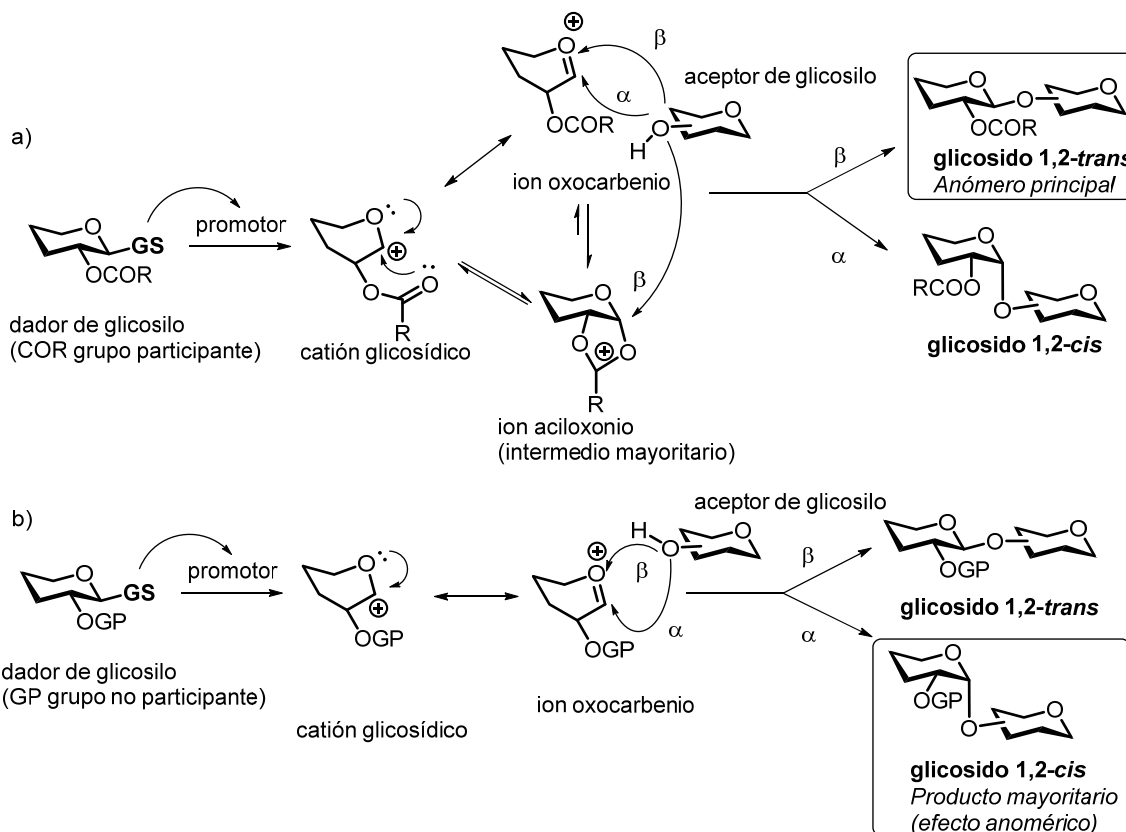
³³ Ver por ejemplo: a) Konradsson, P.; Mootoo, D. R.; McDevitt, R. E.; Fraser-Reid, B. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 270-272 b) Aloui, M.; Fairbanks, A. J. *Synlett* **2001**, 797-799 c) Fukase, K.; Hasuoka, A.; Kinoshita, I.; Kusumoto, S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 7165-7168

³⁴ Ver por ejemplo: a) Llanaga, J.; Yokoyama, Y.; Hanamoto T. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 1090-1091 b) Dua, Y.; Weia, G.; Chenga, S.; Huaa, Y.; Linhardt, R. J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 307-310

³⁵ Trost, B.M. *Science* **1983**, 219, 245-250

³⁶ a) Isbell, H. S. *Ann. Rev. Biochem.* **1940**, 9, 65-92 b) Frush, H. L.; Isbell, H. S. *J. Res. NBS* **1941**, 27, 413

posible ejercer estereocontrol en la reacción de glicosidación tal como se muestra en el *Esquema 1.2*.



Esquema 1.2. Mecanismo de glicosidación con a) grupos protectores participantes en O-2, b) grupos no participantes en O-2 ³⁷

Así, y según se muestra en el *Esquema 1.2*, la activación de dadores de glicosilo con grupos participantes (como el grupo acilo) en la posición C-2 (*Esquema 1.2a*), favorece mediante la asistencia del par electrónico del oxígeno del grupo en C-2 la formación de dos intermedios de reacción alternativos (cationes oxocarbenio e ión aciloxonio, siendo el mayoritario el ión aciloxonio). El ataque nucleófilo del aceptor de glicosilo transcurre mayoritariamente sobre el ión aciloxonio y conducirá de forma mayoritaria al glicósido 1,2-*trans* (*Esquema 1.2a*).

³⁷ Demchenko A. V. *General Aspects of the Glycosidic Bond Formation*, Cap. 1 en *Handbook of Chemical Glycosylation*: Ed. Demchenko, A. V.; Wiley-VCH, Weinheim, Germany 2008

Alternativamente, en la activación de dadores de glicosilo con grupos no participantes (*Esquema 1.2b*), no existe esta selectividad, y el ión oxocarbenio puede experimentar el ataque nucleófilo del aceptor por la cara α y β . Habitualmente, el producto mayoritario es el glicósido 1,2-*cis* debido al efecto anomérico, pero se obtienen mezclas de ambos estereoisómeros. Es de destacar que el disolvente tiene igualmente una gran influencia en el resultado global del proceso de glicosidación (por ejemplo en la estereoquímica³⁸), especialmente en el caso de dadores de glicosilo con grupos protectores no participantes.

En relación con la regioselectividad, la presencia en las unidades de glicosilo de múltiples grupos hidroxilo de reactividad similar³⁹ hace necesario el empleo de grupos protectores,^{40,41,42} temporales o permanentes, que puedan liberarse de forma controlada a voluntad. En la práctica, la síntesis química de un oligosacárido requiere diversas etapas de protección y desprotección de grupos hidroxilo que dan lugar, generalmente, a largos y complejos esquemas sintéticos. Los grupos protectores de las funciones hidroxilo provocan además efectos adicionales en las reactividades y selectividades, tanto del donador como del aceptor de glicosilo.^{43,44} Sobre todos estos aspectos ha fijado su atención la comunidad científica, con el objetivo de optimizar la síntesis de oligosacáridos.⁴⁵

³⁸ Paulsen, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, 21, 155-173

³⁹ Haines, A. H. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1976**, 33, 11-109 b) Moitessier, N.; Chapeleur, Y. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1731-1735

⁴⁰ Oscarson S. *Protecting Group Strategies en The Organic Chemistry of Sugars*. Eds. Levy, D.E., Fügedi, P.; Taylor & Francis group, pp 53-85, Boca Raton, FL, **2005**

⁴¹ a) Kocienski, P. J. *Protecting Groups*, 3ª Ed. George Thieme Verlag, Stuttgart, **2005** b) Robertson J. *Protecting Group Chemistry*, Oxford University Press, New York, **2000** c) Greene T. W. P.; Wuts G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed. Wiley, New York, **1999** d) Hanson J. R., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Sheffield Academic Press, New York, **1999**

⁴² Litjens, R. E. J. N.; van de Bos, L. J.; Codeé, J. D. C.; Overkleeft, H. S. van der Marel, G. A. *Carbohydr. Res.* **2007**, 342, 419-429

⁴³ Green, L. G. , Ley, S. V. en *Carbohydrates in Chemistry and Biology*, Vol. 1, pp 427-448; Eds. Ernst, B.; Hart, G. W.; Sinaý, P.; Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim, New York, **2000**

⁴⁴ Fraser-Reid, B.; Jayaprakash, K. N.; López, J. C.; Gómez, A. M.; Uriel, C. en *Frontiers in Modern Carbohydrate Chemistry ACS Symp. Series*, 390, pp 91-117; Ed. Demchenko A. V.; Washington DC, **2007**

⁴⁵ "Reviews" en síntesis de oligosacáridos, ver: a) *Carbohydrates in Chemistry and Biology*, vol. 1, Eds. Ernst, B.; Hart, G. W.; Sinaý, P. Wiley-VCH, Weinheim, **2000** b) *Preparative Carbohydrate Chemistry*, Ed. Hanessian, S.; Marcel Dekker Inc.; New York, **1997** c) *Carbohydrates*, Ed. Osborn, H. M. I.; Academic Press, London, **2003** d) Boons G.- J. *Tetrahedron* **1996**, 52, 1095-1121 e) Garegg P. J. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1997**, 52, 179-205 f) Garegg P. J. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **2004**, 59, 69-134

II-b. Desarrollo histórico de la síntesis de oligosacáridos

Desde las primeras síntesis de glicósidos de Michael,⁴⁶ Fischer,⁴⁷ y el transcendental trabajo de Koenigs y Knorr,⁴⁸ se han desarrollado diversas contribuciones científicas que han tenido como objetivo la búsqueda de acoplamientos estero-, quimio- y regioselectivos en la síntesis de oligosacáridos.

En concreto, el método clásico de Koenigs y Knorr, con cloruros y bromuros anoméricos como dadores de glicosilo, ha sido considerado la referencia en la síntesis de oligosacáridos durante casi 75 años. A pesar de su indiscutible utilidad,³⁸ el surtido de estructuras de oligosacáridos disponibles a través de esta metodología ha estado limitado por la inestabilidad de los haluros de glicosilo, las complicaciones derivadas de su manejo, o la falta de herramientas para controlar la regio- y estereoselectividad de estas glicosidaciones.

A lo largo de los años 70 y 80, fueron introducidos nuevos dadores de glicosilo más estables⁴⁹ que podían ser activados en condiciones más suaves,⁵⁰ contribuyendo al acceso a oligosacáridos más complejos.

La búsqueda de **acoplamientos estereoselectivos** ha ocupado la mayoría de los esfuerzos metodológicos. Además del mencionado efecto de grupo participante, han sido descritas otras estrategias para ejercer el estereocontrol en la reacción de glicosidación, como la anomerización *in situ* descrita por Lemieux y col.,⁵¹ ó como la transferencia intramolecular del aglicón,⁵² las cuales permiten diseñar acoplamientos estereoselectivos para la formación de α -

⁴⁶ Michael, A. *J. Am. Chem.* **1879**, *1*, 305-312

⁴⁷ a) Fischer, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, *26*, 2400-2412 b) Fischer, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1895**, *28*, 1145-1167

⁴⁸ Koenigs, W.; Knorr, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1901**, *34*, 957-981

⁴⁹ Se hablara de los más importantes en el *Capítulo 1*

⁵⁰ López, J. C. *O-Glycosyl donors*, en *Glycosciences: Chemistry and chemical biology*; pp. 565-660; Eds. Fraser-Reid, B.; Kuniaki, K.; Thiem, J.; Springer-Verlag; Heidelberg, **2008**

⁵¹ Lemieux, R. U.; Hendriks, K. B.; Stick, R. V.; James, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4056-4062

⁵² a) Stork, G.; La Clair, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 247-248 b) Barresi, F.; Hindsgaul, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9367-9368

glicósidos y β -manósidos, respectivamente. Más recientemente, estudios mecanísticos de Bols,⁵³ Crich,⁵⁴ Gin,⁵⁵ Whitfield⁵⁶ y Woerpel,⁵⁷ han contribuido al desarrollo de nuevos grupos salientes y a la elucidación de algunos intermedios de reacción. También son dignas de reseñar la preactivación en acoplamientos secuenciales desarrollada por los grupos de Huang⁵⁸ y Van der Marel,⁵⁹ la síntesis de β -manósidos de Crich,⁶⁰ la síntesis automatizada soportada sobre polímeros de Seeberger,⁶¹ el trabajo de Lowary con furanósidos,⁶² el empleo de dadores de derivados de tiazolio (STaz) de Demchenko⁶³ y la síntesis esterodirigida de α -glicósidos de Boons.⁶⁴

No fue hasta finales del siglo XX cuando se puso énfasis en la búsqueda de acoplamientos quimio- y regioselectivos, buscando técnicas sintéticas que minimizaran las etapas de protección-desprotección en procesos de glicosidación. La **regioselectividad** requiere que un dador de glicosilo determinado muestre preferencia por un grupo hidroxilo concreto de entre todos los que estén presentes en el aceptor obviando la necesidad de proteger los grupos hidroxilos restantes. La **quimioselectividad** por su parte, es requerida cuando dos o más

⁵³ a) Jensen, H.H.; Nordstrom, L.U.; Bols, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9205–9213 b) Ranade, S. C.; Demchenko A. V.; McDonnell, C.; López, O.; Murphy, P.; Bolanos, J.G. F.; Hazell, R.; Bols, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12374–12385 c) Jensen, H.H.; Bols, M. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 259–265 d) Jensen, H.H.; Pedersen, C.M.; Bols, M. *Eur. J.* **2007**, *13*, 7576–7582 d) Heuckendorff, M.; Pedersen, C.M.; Bols, M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13982–13994 e) Pedersen, C.M.; Marinescu, L.G.; Bols, M. *C. R. Chimie* **2010**, *14*, 17–43

⁵⁴ Huang, M.; Retailleau, P.; Bohe, L.; Crich, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14746–14749

⁵⁵ a) Garcia, B.A.; Poole, J.L.; Gin, D.Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7597–7598 b) Galonic, D.P.; Gin, D.Y. *Nature* **2007**, *446*, 1000–1007 c) Ryan, D.A.; Gin, D.Y. Glycoside synthesis from 1-oxygen substituted glycosyl donors: hemiacetals and O-acyl/carbonyl derivatives en *Handbook of Chemical Glycosylation*; pp 95–143; Ed. Demchenko, A.V.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2008**,

⁵⁶ a) Nukada, T.; Berces, A.; Zgierski, M.Z.; Whitfield, D.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 13291–13295 b) Whitfield, D.M. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **2009**, *62*, 83–159 c) Berces, A.; Enright, G.; Nukada, T.; Whitfield, D.M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5460–5464

⁵⁷ Romero, J.A.C.; Tabacco, S.A.; Woerpel, K.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 168–169 ii) Shenoy, S.R.; Woerpel, K.A.; *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1157–1160

⁵⁸ Wang, Z.; Zhou, L.; Ei-Boubbou, K.; Ye X. S.; Huang X. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6409–6420.

⁵⁹ Codeé, J. D. C.; Litjens, R. E. J. N.; van den Bos, L. J.; Overkleeft, H. S.; van der Marel G. A. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 769–782

⁶⁰ Crich, D. *J. Carbohydr. Chem.*, **2002**, *21*, 667–690

⁶¹ Seeberger, P. H. *Chem. Commun.* **2003**, 1115–1121

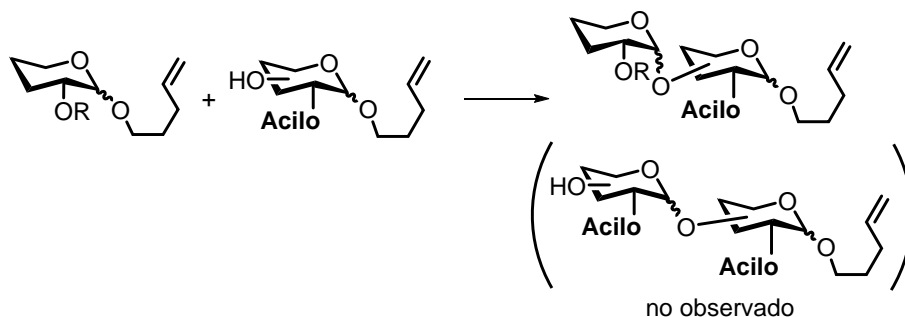
⁶² Lowary, T. L. *J. Carbohydr. Chem.* **2002**, *21*, 691–722

⁶³ Smoot, J. T.; Pornsuriyasak, P.; Demchenko, A. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7123–7126

⁶⁴ Kim, J. H.; Yang, H.; Park, J.; Boons, G.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12090–12097

dadores de glicosilo están expuestos al mismo proceso de activación, pero solo se pretende activar uno de ellos.

La influencia de los grupos protectores en la reactividad del dador de glicosilo, había sido ya apuntada por varios autores y como se revelaba en el trascendental trabajo de Paulsen de 1982,³⁸ existía un consenso en el hecho de que la acilación disminuía la reactividad de los dadores de glicosilo. Sin embargo, no fue hasta 1988 cuando Mootoo y Fraser-Reid introdujeron el concepto de armado/desarmado en la glicosidación de *n*-pentenil glicósidos (*Esquema 1.3*).⁶⁵ Esta estrategia, que permitió los primeros ejemplos de glicosidaciones quimioselectivas,⁶⁶ emplea dadores equipados con el mismo grupo saliente pero cuya reactividad esta modulada por la elección de los grupos protectores que forman parte de las unidades del dador de glicosilo. Así, un dador de glicosilo determinado que posee grupos protectores con carácter electroatractor (Acilo en el *Esquema 1.3*) es menos reactivo que otros con grupos protectores tipo alquilo en las mismas condiciones de reacción, dando lugar a un carbocatión de menor estabilidad, considerándose entonces “desarmado”. Por otro lado, los dadores que poseen una función electrodonadora (como por ejemplo una función éter), se consideran “armados”.



Esquema 1.3. Concepto armado/desarmado en el acoplamiento de glicósidos

⁶⁵ a) Fraser-Reid, B.; Wu Z.; Udodong, U. E.; Ottoson, H. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 6068-6070 b) Mootoo, D. R.; Konradsson, P.; Udodong, U. E.; Fraser-Reid, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5583-5584

⁶⁶ Yu, B.; Yang, Z.; Cao, H. *Curr. Org. Chem.* **2005**, 9, 179-194

Aunque el concepto fue inicialmente descrito para glicósidos de *n*-pentenilo (NPGs),^{65a} se acabó demostrando que podía ser aplicado a casi cualquier tipo de dador de glicosilo.⁶⁷ Esta estrategia ha evolucionado con la observación de que la reactividad de los dadores de glicosilo puede ser también influenciada por la combinación de grupos protectores de una naturaleza determinada y por restricciones conformacionales (dadores de glicosilo super armados/desarmados).^{68,69}

La modulación de los patrones de glicosidación mediante la manipulación de los grupos protectores ha sido también útil para el control de la regio- y estereoselectividad.⁴⁴ La diferente regioselectividad mostrada por ciertos dadores de glicosilo frente a la glicosidación de hidroxilos primarios y secundarios⁷⁰ ha sido empleada para la glicosidación regioselectiva e iterativa de aceptores que tienen varios grupos hidroxilos libres,⁷¹ bajo la denominación selectividad recíproca dador-aceptor (RDAS).⁷² Alternativamente a las síntesis basadas en la protección de todos los grupos hidroxilo, excepto el que se pretende glicosidar, las aproximaciones basadas en RDAS permiten simplificar los esquemas sintéticos y disminuir el tiempo y etapas requeridas en la síntesis,⁷³ constituyendo un ejemplo de estrategias regioselectivas. De estos aspectos se hablará más ampliamente en el *Capítulo 3*.

Cabe destacar otros avances desarrollados en la síntesis de oligosacáridos como la metodología de glicosidación ortogonal de Ogawa⁷⁴ y las glicosidaciones bi-direccionales de Boons.⁷⁵ Una estrategia de glicosidación **bi-direccional** (*Esquema 1.4*) es aquella en la que participa un residuo de azúcar que posee al menos una funcionalidad hidroxilo libre, y que tiene

⁶⁷ Kaeothip, S.; Demchenko, A. V.; *Carbohydr. Res.* **2011**, 346, 1371-1388

⁶⁸ Fraser-Reid, B.; Wu, Z.C.; Andrews, W.; Skowronski, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1434-1435

⁶⁹ a) Pedersen, C. M.; Nordstrom, L. U.; Bols, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 9222-9235, b) Jensen, H.H.; Pedersen, C. M.; Bols, M. *Chem. Eur. J.* **2007**, 12, 7576-7582

⁷⁰ Uriel, C.; Agocs, A.; Gómez, A. M.; López, J. C.; Fraser-Reid, B. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4899-4902

⁷¹ López, J. C.; Uriel, C.; Agocs, A.; Gómez, A. M.; Fraser-Reid, B. *Chem. Commun.* **2005**, 5088-5090

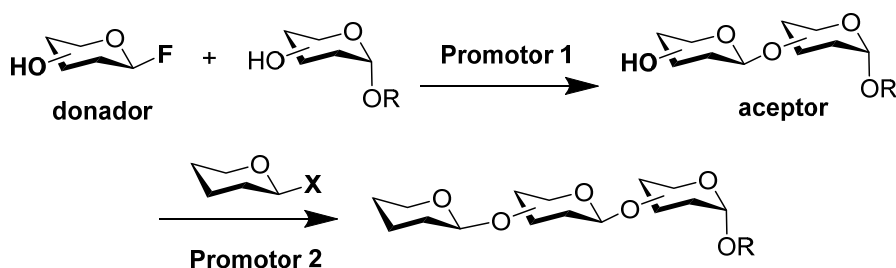
⁷² Fraser-Reid, B.; López, J. C.; Gómez, A. M.; Uriel, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1387-1395

⁷³ Allman, S. A.; Jensen, H. H.; Vijayakrishnan, B.; Garnett, J. A.; León, E.; Liu, Y.; Anthony, D. C.; Sibson, N. R.; Feizi, T.; Mathews, S.; Davis, B. G. *Chem. Bio. Chem.* **2009**, 10, 2522-2529

⁷⁴ a) Kanie, O.; Ito, Y.; Ogawa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 12073-12074 b) Ito, Y.; Kanie, O.; Ogawa, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 2510-2512

⁷⁵ a) Zhu, T.; Boons, G. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2187-2190 b) Zhu, T.; Boons, G. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 1898-2000 c) Boons, G.-J.; Zhu, T. *Synlett* **1997**, 809-811

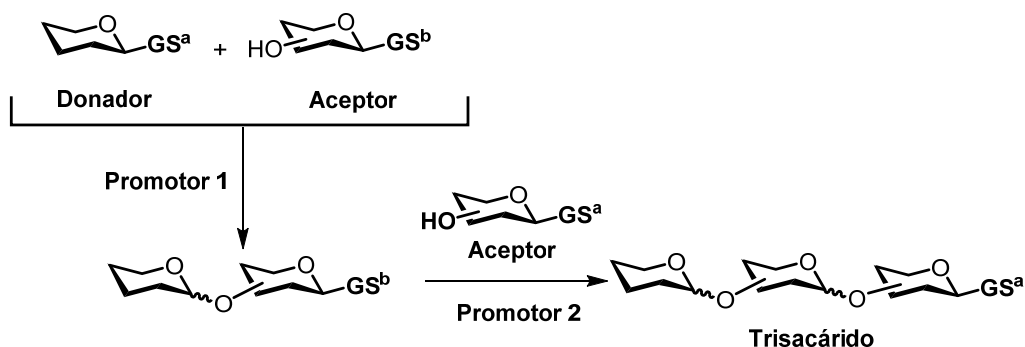
la capacidad para actuar en una etapa del proceso sintético como donador de glicosilo, y en otra fase como aceptor. En esta estrategia la cadena de oligosacárido crece en ambas direcciones a partir de una única unidad de monosacárido. Para ello el grupo hidroxilo del aceptor ha de ser significativamente más reactivo que el grupo hidroxilo presente en el donador, con el objeto de evitar la autoglicosidación del donador.



Esquema I.4. Esquema general de una estrategia de glicosidación bi-direccional ⁷⁵

La desactivación de dicho grupo hidroxilo puede ser lograda empleando grupos protectores electroatrayentes en las posiciones contiguas.^{75c}

Por otro lado, una estrategia de glicosidación **ortogonal** se fundamenta en la utilización de dos grupos salientes diferentes en las dos unidades de azúcar a combinar, que se activan con reactivos químicos (promotores) diferentes (*Esquema I.5*). En esta estrategia, se logran acoplamientos quimioselectivos, donde el grupo saliente de la posición anomérica se emplea como grupo protector o grupo saliente dependiendo de las condiciones empleadas.



Esquema I.5. Estrategia de glicosidación ortogonal

Como puede verse en el *Esquema 1.5*, la eficacia de esta estrategia reside en la elección de los donadores de glicosilo, de tal modo que el grupo saliente GS^a no sea afectado bajo las condiciones requeridas para activar GS^b, y *viceversa*. Esta es una de las técnicas conceptualmente más atractivas para la síntesis de oligosacáridos y requiere el empleo de dos tipos de donadores de glicosilo⁷⁶ que además deben ser compatibles con las manipulaciones posteriores de grupos protectores. Idealmente, la estrategia ortogonal permite un número ilimitado de iteraciones de los grupos salientes ortogonales.

Más recientemente, los avances en el campo de la síntesis de oligosacáridos incluyen la síntesis en fase sólida,⁷⁷ síntesis en una sola etapa ("*one pot*"),⁷⁸ la síntesis quimioenzimática,⁷⁹ el empleo de etiquetas fluoradas,⁸⁰ o la síntesis programable,⁸¹ estrategias que han permitido optimizar el acceso sintético a oligosacáridos y glicoconjugados, e impulsar su aplicación biológica.

Sin embargo, y a pesar de la gran utilidad de estas técnicas, la síntesis de oligosacáridos complejos sigue requiriendo una cuidadosa selección de métodos, condiciones, estrategias y en muchos casos, el uso de componentes oligosacarídicos de alta complejidad.

⁷⁶ a) Kanie, O. en *Carbohydrates in Chemistry and Biology*, Vol. 1, pp. 407–426; Eds. Ernst B.; Hart G. W.; Sinaÿ, P.; Wiley-VCH, Weinheim, **2000** b) Paulsen, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1432–1434

⁷⁷ Seeberger, P. H. *Chem Soc. Rev.* **2008**, 37, 19–28

⁷⁸ Wang Y.; Ye X. S.; Zhang L. H. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 2189–2200

⁷⁹ Sears, P.; Wong, C.H. *Cell. Mol. Life Sci.* **1998**, 54, 223–252 b) Zhang, Z.; McCallum, S.A.; Xie, J.; Nieto, L.; Corzana, F.; Jimenez-Barbero, J.; Chen, M.; Liu, J.; Linhardt, R.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 12998–13007

⁸⁰ Miura, T.; Goto, K.; Waragai, H.; Matsumoto, H.; Hirose, Y.; Ohmae, M.; Ishida, H.; Satoh, A.; Inazu, T. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5348–5353

⁸¹ Zhang, Z.; Ollmann, I. R.; Ye, X. S.; Wischnat, R.; Baasov, T.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 734–753

OBJETIVOS GENERALES

OBJETIVOS GENERALES.

Con el objeto de poder aplicar estas estrategias ortogonales, regioselectivas y bidireccionales comentadas en la introducción, en la síntesis de oligosacáridos, es necesario disponer de dadores de glicosilo adecuados. En este aspecto de la química de carbohidratos se centra esta memoria y sus objetivos:

- En los *Capítulos 1 y 2* se abordará la síntesis y aplicación de dos tipos de dadores de glicosilo, como son los **1,2-ortoésteres de metilo** y los **fluoruros de glicosilo**, que podrán ser combinados junto con tioglicósidos, 1,2-ortoésteres de pentenilo y tricloroacetimidatos en estrategias de glicosidación para la síntesis de oligosacáridos de interés biológico.
- En el *Capítulo 3*, se discutirá la síntesis de los principales componentes oligosacarídicos del **complejo antiangiogénico PI-88**, para lo cual se emplearán como donadores de glicosilo principales los 1,2-ortoesteres de metilo, demostrando así su versatilidad y utilidad.
- Adicionalmente, en el *Capítulo 4*, se propondrá la incorporación de una sonda fluorescente tipo **BODIPY** en el extremo reductor de la unidad glicosídica inicial implicada en la síntesis del compuesto PI-88. Con ello se facilitaría la detección y purificación cromatográfica de los intermedios oligosacarídicos implicados en la síntesis de este derivado.

CAPÍTULO 1

Ortoésteres de metilo como dadores de glicosilo

1.1 INTRODUCCIÓN.

1.1.1 Dadores de glicosilo. Antecedentes

Como ya se ha comentado, los bromuros y cloruros de glicosilo, fueron los primeros dadores de glicosilo descritos y los más ampliamente empleados durante un largo tiempo (Figura 1.1).

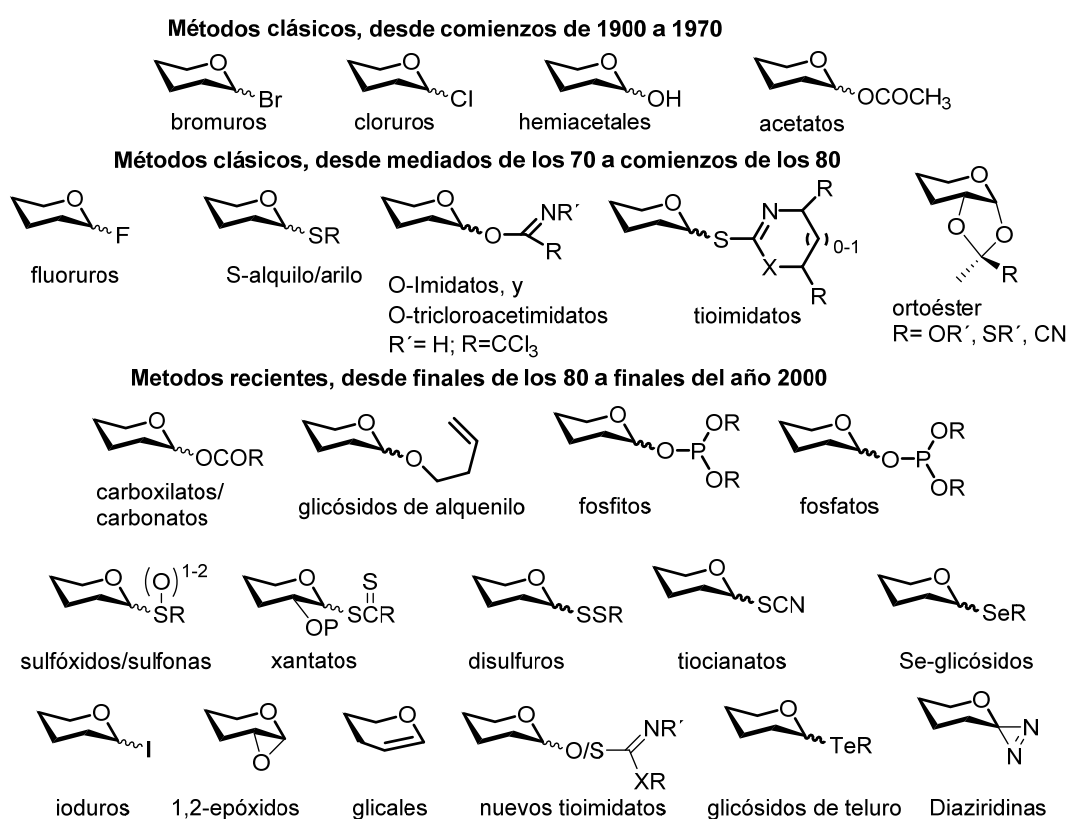


Figura 1.1. Ejemplos de dadores de glicosilo empleados en síntesis de oligosacáridos y cronología ⁸²

El progresivo conocimiento del mecanismo de reacción, las características y los principios de la reacción de glicosidación, estimuló el desarrollo de nuevos métodos de

⁸² *Handbook of Chemical Glycosylation: Advances in Stereoselectivity and Therapeutic Relevance*. Ed. Demchenko A. V.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, 2008

glicosidación, con el claro objetivo de desarrollar mejores grupos salientes en posición anomérica.^{32g,83} Así, durante la década de los 70 e inicio de los 80, fueron descritos nuevos dadores de glicosilo (*Figura 1.1*), siendo los de uso más extendido y más relacionados con la temática de esta memoria los **tioglicósidos**,⁸⁴ **ortoésteres**,^{85,86} **tricloroacetimidatos**,⁸⁷ **glicósidos de alqueno**,⁸⁸ y **fluoruros de glicosilo**.⁸⁹ Entre otros más recientes, pero de menor generalidad, cabría destacar el empleo de ioduros de glicosilo,⁹⁰ fosfatos,⁹¹ glicósidos de telurio,⁹² carbamatos de sulfonilo,⁹³ disulfuros,⁹⁴ y nuevos tio-⁹⁵ y O-imidatos.⁹⁶

1.1.2. Propiedades de los dadores de glicosilo

En general, resulta complicado establecer que método de glicosilación y que dador de glicosilo es el más adecuado para resolver cada problema sintético. Para abordar una síntesis de oligosacáridos con las mayores garantías posibles han de tenerse en cuenta los diversos factores que influyen en la reactividad de los dadores de glicosilo, como por ejemplo el carácter químico, la estereoquímica de los grupos salientes y la estabilidad y naturaleza de los grupos protectores entre otros.

El enlace covalente entre el grupo saliente (GS) y el centro anomérico en el dador de glicosilo debe ser moderadamente estable, para evitar dificultades en su manipulación y bajos

⁸³ Toshima, K.; Tatsuta, K. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1503–1531

⁸⁴ a) Ferrier, R.J.; Hay, R.W.; Vethaviasar, N. *Carbohydr. Res.* **1973**, 27, 55–61 b) Nicolaou, K.C.; Seitz, S.P.; Papahadjis, D.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 2430–2434 c) Garegg, P.J.; Henrichson, C.; Norberg, T. *Carbohydr. Res.* **1983**, 116, 162–165

⁸⁵ Bochkov, A.F.; Kochetkov, N.K. *Carbohydr. Res.* **1975**, 39, 355–357

⁸⁶ Kochetkov, N.K.; Backinowsky, L.V.; Tsvetkov, Y.E. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 41, 3681–3684

⁸⁷ Schmidt, R.R.; Michel, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, 19, 731–732

⁸⁸ a) Fraser-Reid, B.; Konradsson, P.; Mootoo, D.R.; Udodong, U. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 823–825 b) Marra, A.; Esnault, J.; Veyrieres, A.; Sinaï, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 6354–6360 c) Boons, G.J.; Isles, S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3593–3596

⁸⁹ Mukaiyama, T.; Murai, Y.; Shoda, S. *Chem. Lett.* **1981**, 431–432

⁹⁰ Gervay, J.; Hadd, M.J. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6961–6967

⁹¹ Plante, O.J.; Andrade, R.B.; Seeberger, P.H. *Org. Lett.* **1999**, 1, 211–214

⁹² Stick, R.V.; Tilbrook, D.M.G. y Williams, S.J. *Aus. J. Chem.* **1997**, 50, 237–240

⁹³ Hinklin, R.J.; Kiessling, L.L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 3379–3380

⁹⁴ Davis, B.G.; Ward, S.J.; Rendle, P.M. *Chem. Commun.* **2001**, 189–190

⁹⁵ Demchenko, A.V.; Pornsuriyasak, P.; De Meo, C.; Malysheva, N.N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3069–3072

⁹⁶ a) Adinolfi, M.; Barone, G.; Iadonisi, A. y Schiattarella, M. *Synlett* **2002**, 269–270. b) Adinolfi, M.; Barone, G.; Iadonisi, A.; Schiattarella, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5573–5577

rendimientos de reacción. Además, el promotor que interviene rompiendo el enlace C-GS, debe tener una acidez débil, de forma que los grupos funcionales presentes no se vean afectados en el proceso de glicosidación (*Figura 1.2*).

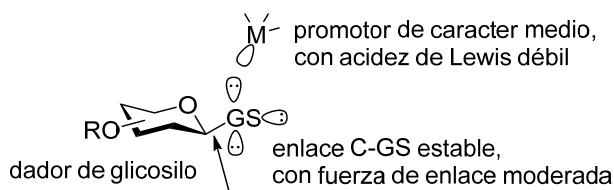


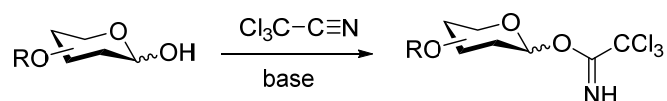
Figura 1.2. Características idóneas de los dadores de glicosilo: estabilidad del enlace C-GS y carácter suave del promotor ³⁷

1.1.3. Dadores de glicosilo más relevantes

1.1.3.1. Tricloroacetimidatos

Las glicosidaciones mediadas por tricloroacetimidatos fueron descritas por Schmidt y colaboradores⁸⁷ en 1980 como una alternativa eficiente al procedimiento clásico de Koenigs-Knorr, y actualmente es uno de los protocolos de glicosidación mas empleados.

Su preparación se basa en la reacción de hemiacetales derivados de carbohidratos en presencia de una base, con acetonitrilo. De esta forma, el átomo de oxígeno anomérico se convierte en nueva especie, considerada como buen grupo saliente (*Esquema 1.1*).⁹⁷



Esquema 1.1. Formación de tricloroacetimidatos

⁹⁷ Schmidt, R. R.; Kinzy, W. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1994**, 50, 21-123

Con respecto a la reacción de glicosilación empleando estos dadores, la activación se logra mediante condiciones ácidas. Se pueden emplear ácidos como trifluoruro de boro eterato ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$),⁹⁸ triflato de plata (AgOTf) o trimetilsililtriflato (TMSOTf)^{32b} y suelen añadirse en cantidades catalíticas.

El empleo de tricloroacetimidatos como dadores de glicosilo esta muy extendido en la síntesis de productos naturales y de oligosacáridos complejos.^{99,100,101,102}

1.1.3.2 Tioglicósidos

Los alquil y aril-tioglicósidos son dadores de glicosilo muy versátiles en la síntesis de oligosacáridos.^{103,104} Debido a su excelente estabilidad química, los grupos tio- en posición anomérica ofrecen una protección eficiente de este centro (anomérico). Sin embargo, en presencia de un promotor, los tioglicósidos pueden ser activados y usados de forma directa en glicosidaciones.

En cuanto a su preparación, existen varios métodos descritos en la literatura^{105,106} aunque el método más empleado es la tiólisis mediada por un ácido de Lewis de un derivado glicosídico peracetilado (*Esquema 1.2*).¹⁰⁷

⁹⁸ Amatore, C.; Jutand, A.; Mallet, J.-M.; Meyer, G.; Sinaÿ, P. *J. Chem. Soc. Chem Commun.* **1990**, 718-719

⁹⁹ a) Bommer, R.; Schmidt, R. R. *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 1107-1111 b) Zimmermann, P.; Greilich, U.; Schmidt, R. R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1849-1850 c) Toepfer, A.; Schmidt, R. R. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5161-5164

¹⁰⁰ Sato, S.; Nunomura, S.; Nakano, T.; Ito, Y.; Ogawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4097-4100

¹⁰¹ a) Nicolaou, K. C.; Daines, R. A.; Chakraborty, T. K.; Ogawa, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 2821-2822 b) Nicolaou, K. C.; Daines, R. A.; Ogawa, Y.; Chakraborty, T. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 4696-4705 c) Maloisel, J.-L.; Vaeella, A.; Troet, B. M.; van Vranken, D. L. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 1099-1101 d) Halcomb, R. L.; Boyer, S. H.; Danishefky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 338-340 e) Nicolaou, K. C.; Schreiner, E. P.; Iwabuchi, Y.; Suzuki, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, 31, 340-342

¹⁰² Mlynarski, J.; Ruiz-Caro, J.; Fürstner, A. *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 2214-2222

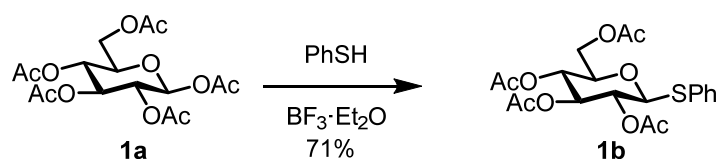
¹⁰³ Ferrier, R.J.; Hay, R.W.; Vethaviasar, N. *Carbohydr. Res.* **1973**, 27, 55-61

¹⁰⁴ Garegg, P. J. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1997**, 52, 179-266

¹⁰⁵ Tropper, F.; Andersson, F.; Grandmaitre, C.; Roy, R. *Synthesis*, **1991**, 734-736

¹⁰⁶ Horton, D. *Methods in Carbohydr. Chem.* **1963**, 2, 433-437

¹⁰⁷ Ferrier, R.; Furneaux, R. *Methods Carbohydr. Chem.* **1980**, 8, 251-253



Esquema 1.2. Preparación de tioglicósidos por tiólisis de un derivado peracetilado con un ácido de Lewis

Ferrier y col. describieron por primera vez el empleo de sales de mercurio como promotores de tioglicósidos en estrategias de glicosidación.¹⁰³ Posteriormente Lonn describió el empleo de triflato de metilo como promotor.¹⁰⁸ Aunque ambos métodos supusieron un gran avance sintético, se siguieron buscando otros promotores menos tóxicos y con mejores propiedades, de forma que los promotores más empleados en la actualidad son el triflato de dimetil (metiltio) sulfonio (DMTST),¹⁰⁹ N-iodosuccinimida/Ácido triflico (NIS-TfOH),¹¹⁰ ó N-iodosuccinimida/Trimetilsililtriflato (NIS/TMSOTf),¹¹⁰ perclorato de iodo dicolidina (IDCP)¹¹¹, y el triflato de fenilseleniuro (PhSeOTf).¹¹²

La activación de los tioglicósidos (*Esquema 1.3*) implica la reacción de una especie electrofílica con el par electrónico del azufre (**A**), resultando la formación de un sulfonio intermedio (**B**). Este intermedio, es un excelente grupo saliente que conduce al intermedio catión oxonio (**C**), que reacciona con el O-nucleófilo **ROH** para dar lugar a la formación del correspondiente O-glicósido **D**.

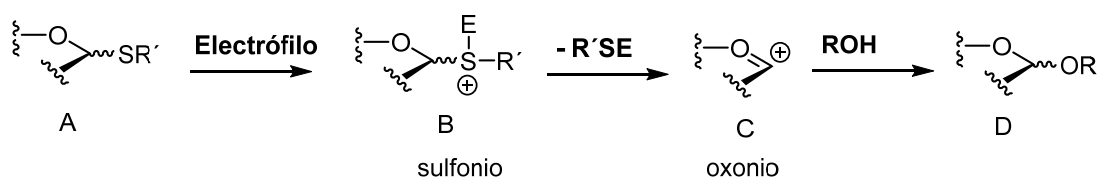
¹⁰⁸ Lonn, H.; Lanngren J. *Carbohydr. Res.* **1984**, 132, 39-44

¹⁰⁹ Fugedi, P.; Garegg, P.J. *Carbohydr. Res.* **1986**, 149, C9-C12

¹¹⁰ a) Veeneman, G.H.; Van Leeuwen, S.H.; Van Boom, J.H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 1331-1334 b) Konradsson, P.; Udodong, U.E.; Fraser-Reid, B. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 4313-4316

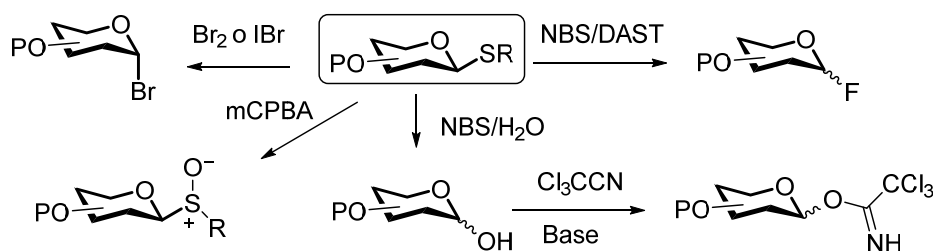
¹¹¹ a) Lemieux, R.U.; Morgan, A.R. *Can. J. Chem.* **1965**, 43, 2205-2213 b) Veeneman, G.H.; Van Boom, J.H. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 275-278

¹¹² Ito, Y.; Ogawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 1061-1064



Esquema 1.3. Activación de tioglicósidos por reactivos electrófilos ¹¹³

Otra característica atractiva de los tioglicósidos es su habilidad para ser transformados en otros dadores de glicosilo³⁷ (*Esquema 1.4*), por lo que han sido empleados en estrategias de glicosidación quimioselectivas, ortogonales, iterativas y bidireccionales.^{59, 114}



Esquema 1.4. Interconversión entre dadores de glicosilo a partir de tioglicósidos

1.1.3.3 Glicósidos de *n*-pentenilo (NPG's)

Fraser-Reid y col. en el año 1988⁸⁸ introdujeron el grupo *n*-pentenilo como un nuevo y eficiente sustituyente en C-1 que facilitaba la liberación quimioespecífica del centro anomérico bajo condiciones no ácidas. El grupo *n*-pentenilo, fue usado originalmente como sustituyente del OH anomérico del azúcar, que se desprotegía selectivamente por hidrólisis empleando N-

¹¹³ Fügedi, P. en *Glycosylation Methods: The Organic Chemistry of Sugars*; Eds. Levy, D. E. Fügedi, P.; CRC Press, Taylor & Francis Group, LLC, Boca Raton, **2006**

¹¹⁴ a) Mukaiyama, T.; Wakiyama, Y.; Miyazaki, K.; Takeuchi K. *Chem. Lett.* **1999**, 28, 933–934 b) Yamada, H.; Harada T. Takahashi T. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 7919–7920

bromosuccinimida (NBS) en la mezcla acetonitrilo/agua ($\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$).¹¹⁵ Posteriormente, en el grupo de Fraser-Reid encontraron que cuando se empleaba un alcohol en lugar de agua, en condiciones análogas, se formaba el correspondiente O-glicósido de forma exclusiva.

Los glicósidos de *n*-pentenilo eran preparados por el método de Fischer como una mezcla de anómeros α y β , a través de la reacción de 1-hidroxi azúcares y alcohol pentenílico en presencia de un catalizador ácido. Alternativamente, pueden ser preparados por un proceso tipo Koenigs-Knorr con 4-pentenol, ó a través del reordenamiento catalizado en medio ácido del 1,2-ortoéster de pentenilo.¹¹⁶

Los glicósidos de pentenilo son precursores de otro tipo de dadores de glicosilo como bromuros de glicosilo, tricloroacetimidatos, o fluoruros de glicosilo. Presentan gran estabilidad frente a diferentes condiciones de reacción y han demostrado ser dadores de glicosilo útiles para la síntesis de biomoléculas de cierta consideración.^{117, 118} Como promotores habituales para su activación, se emplean NBS, IDCP,^{65b, 119} el correspondiente triflato (IDCT)^{88a} y en ocasiones también iodo.¹²⁰ Otros catalizadores más activos se basan en la combinación de cantidades estequiométricas de NIS con un ácido prótico como TfOH,^{33a} ó un ácido de Lewis como el trietilsililtriflato (TESOTf),¹²¹ ó $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.¹²² Recientemente se ha descrito también el uso de NIS bajo irradiación de microondas.¹²³

La activación del grupo saliente se basa en una adición electrófila del catión halonio sobre el doble enlace del aglicón, lo que desencadena tras una serie de carbocationes intermedios indicados en el *Esquema 1.5*, la expulsión de un halometilfurano y la formación del catión oxocarbenio intermedio típico de las reacciones de glicosidación.

¹¹⁵ a) Mootoo, D. R.; Data, V.; Fraser-Reid, B. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 1462-1464 b) Mootoo, D. R.; Date, V.; Fraser-Reid, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2662-2663

¹¹⁶ Mach, M.; Schlueter U.; Mathew F.; Fraser-Reid B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7345-7354

¹¹⁷ Mootoo, D. R.; Konradsson, P.; Fraser-Reid, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8540-8542

¹¹⁸ Udodong, U. E.; Rao, C. S.; Fraser-Reid, B. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4713-4724

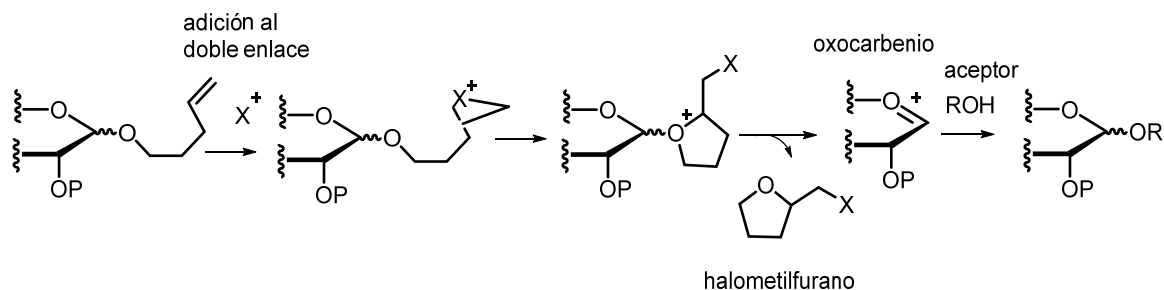
¹¹⁹ Mootoo, D.R.; Fraser-Reid, B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2363-2366

¹²⁰ Kartha, K. P. R.; Karkkainen, T. S.; Marsh, S. J.; Field, R. A. *Synlett* **2001**, 260-262

¹²¹ Fraser-Reid, B.; Udodong, U. E.; Wu, Z.; Ottosson, H.; Merritt, J. R.; Rao, C. S.; Roberts, C.; Madsen, R. *Synlett* **1992**, 927-942

¹²² Fraser-Reid, B.; López, J. C.; Radhakrishnan, K. V.; Mach, M.; Schlueter, U.; Gómez, A. M.; Uriel, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3198-3199

¹²³ Mathew, F.; Jayaprakash, K. N.; Fraser-Reid, B.; Mathew, J.; Scicinski, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9051-9054

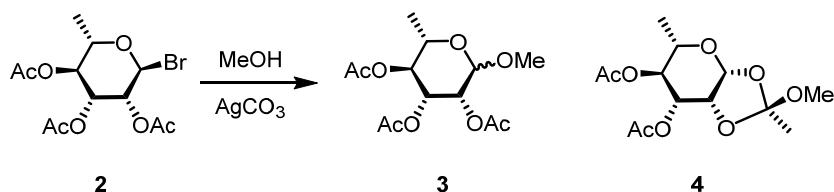


Esquema 1.5. Glicosidación con glicósidos de *n*-pentenilo

1.1.3.4. 1,2-ortoésteres

a. Antecedentes

Los OE de carbohidratos, revisados por Pacsu hace 70 años,¹²⁴ fueron descritos por primera vez por Fischer y col.,¹²⁵ como subproductos de la reacción de Koenigs-Knorr⁴⁸ de acetobromo-L-ramnosa **2** con metanol (*Esquema 1.6*). Sin embargo, no fue hasta 10 años después cuando fue elucidada completamente la estructura de este derivado, por los trabajos de Freudenberg,¹²⁶ Braun,¹²⁷ y Harworth.¹²⁸



Esquema 1.6. Primera síntesis de 1,2-ortoésteres.

¹²⁴ Pacsu, E. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1945**, 1, 77–127

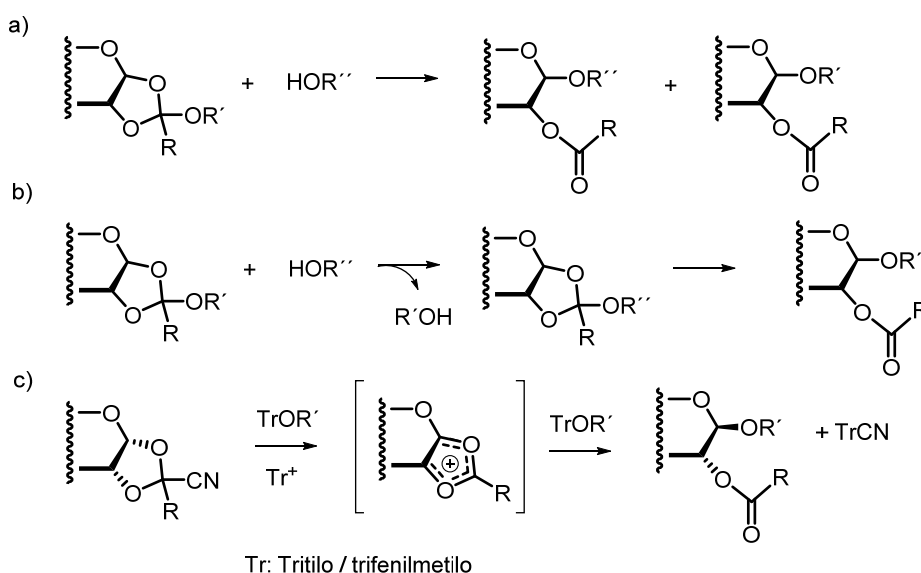
¹²⁵ Fischer, E.; Bergmann, M.; Rabe, A. *Chem. Ber.* **1920**, 53, 2362–2368

¹²⁶ Freudenberg K.; Scholz H. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1930**, 63, 1969–1972

¹²⁷ Braun E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1930**, 63, 1972–1974

¹²⁸ Bott, H. G.; Haworth, W. N.; Hirst E. L. *J. Chem. Soc.* **1930**, 1395–1405

Kotchekov y colaboradores describieron por primera vez el empleo de 1,2-ortoésteres en reacciones de glicosidación. Sin embargo, problemas derivados de la baja reactividad del aglicón, de la competición nucleófila del alcohol (ROH) liberado por el 1,2-ortoéster, y la formación de productos secundarios¹²⁹, limitaron considerablemente su aplicación¹³⁰ (*Esquema 1.7a*). Modificaciones posteriores tratando de mejorar el proceso, incluyeron la glicosidación en dos etapas, en las cuales se llevaba a cabo una primera transacetalización con el alcohol a glicosidar (R''OH) seguida de una transposición en condiciones de glicosidación de 1,2-ortoésteres (*Esquema 1.7b*)¹³¹ y el empleo de derivados de 1,2-O-(1-cianoetilideno) (*Esquema 1.7c*).^{85,129}



Esquema 1.7. a) Competición nucleófila del alcohol y formación de productos secundarios, b) glicosidación en dos etapas, c) empleo de derivados de 1,2-O-(1-cianoetilideno)

¹²⁹ Bochkov, A.F.; Betanely, V.I.; Kochetkov, N.K. *Carbohydr. Res.* **1973**, 30, 418–419

¹³⁰ Kochetkov, N. K. *Tetrahedron* **1987**, 43, 2389–2436

¹³¹ Kochetkov, N.K.; Bochkov, A.F.; Sokolovskaya, T.A.; Snyatkova, V.J. *Carbohydr. Res.* **1971**, 16, 17–27

En los últimos años, el estudio de los 1,2-ortoésteres en reacciones de glicosidación ha evolucionado, y hoy en día pueden ser considerados como unos intermedios de gran utilidad en síntesis de oligosacáridos.^{116,132,133,134,135}

b. Métodos de preparación

En la actualidad existen diversos métodos en la literatura para la preparación de 1,2-ortoésteres de carbohidratos^{45e,87,132a,136,137,138} aunque el más habitual se basa en el tratamiento del correspondiente bromuro de glicosilo peracetilado o perbenzoilado con alcoholes, en presencia de una sal de amonio cuaternaria¹³⁹ o triflato de plata,¹⁴⁰ y una base orgánica, normalmente *sym*-colidina o 2,6-lutidina.^{117,141} En estos métodos, es necesario emplear una sal de amonio cuaternaria, y una amina impedida, para que la reacción tenga lugar.¹⁴² Aunque el método ha sido ampliamente usado, presenta como desventaja el empleo de una base orgánica tóxica y perjudicial para el medio ambiente. Recientemente se ha propuesto un método alternativo para la preparación de 1,2-ortoésteres, más simple, y menos tóxico, que se basa en el

¹³² a) Jayaprakash, K. N.; Lu, J.; Fraser-Reid, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5894-5898 b) Jayaprakash, K. N.; Chaudhuri, S. R.; Murty, C. V.; Fraser-Reid, B. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5534-5445 c) Katano, K.; Chang, P.I.; Millar, A.; Pozsgay, V.; Minster, D. K.; Ohgi, T.; Hecht, S. M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5886-5887 d) Beignet, J.; Tiernan J.; Woo, C. H.; Kariuki, B. M.; Cox, L. R. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6341-6356

¹³³ a) Sureshkumar, G.; Hotha, S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6564-6568 b) Roberts, C.; Madsen, R.; Fraser-Reid, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1546-1553 c) Zhu, Y.; Kong, F. *Synlett* **2000**, 1783-1787

¹³⁴ Fraser-Reid, B.; Lu, J.; Jayaprakash, K. N.; López, J.C. *Tetrahedron Asymmetry* **2006**, *17*, 2449-2592

¹³⁵ Jayaprakash, K. N.; Radhakrishnan, K. V.; Fraser-Reid, B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6953-6955

¹³⁶ Kong F. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 345-373

¹³⁷ Thadke S. A.; Hotha S. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 9914-9920

¹³⁸ Fraser-Reid, B.; López, J.C. *Other Methods for Glycoside Synthesis Orthoesters and Related Derivatives*, en *Handbook of Chemical Glycosylation: Advances in Stereoselectivity and Therapeutic Relevance*. Ed. Demchenko, A. V.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. **2008**

¹³⁹ a) Baeschlin, D. K.; Green, L.G.; Hahn, M. G.; Hinzen, B.; Ince, S. J.; Ley, S. V. *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, *11*, 173-197 b) Vogel, C.; Torres, G. M.; Reinke, H.; Michalik, D.; Voss, A. *Carbohydrate Res.* **2007**, *342*, 520-528 c) Adinolfi, M.; Iadonisi, A.; Ravidá, A.; Schiattarella, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5316-5319 d) Plé, K.; Chwalek, M.; Voutquenne-Nazabadioko, L. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4347-4362

¹⁴⁰ a) Wang, W.; Kong, F. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5091-5095 b) Wang, W.; Kong, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1247-1250 c) Mohal, N.; Bernet, B.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 3232-3252

¹⁴¹ a) Hölemann, A.; Stocker, B. L.; Seeberger, P. H. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8071-8088 b) Beignet, J.; Tiernan, J.; Woo, C. H.; Kariuki, B.M.; Cox, L. R. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6341-6353

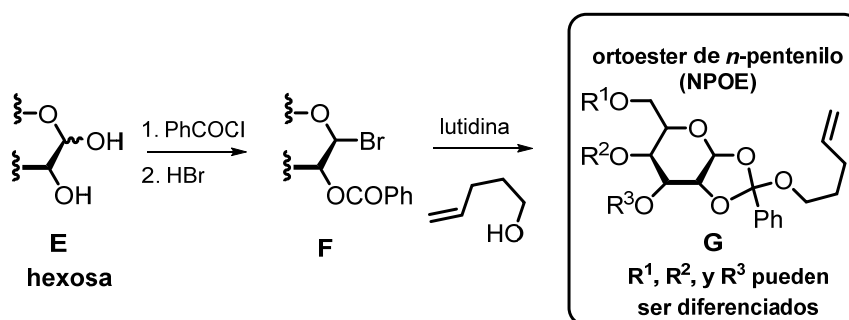
¹⁴² Nishizaki, T.; Tanabe, K. *Chem. Lett.* **2002**, *2*, 149-150

empleo de bicarbonato sódico anhidro en lugar de una base orgánica en presencia de un exceso de alcohol.¹⁴³

Los ortoésteres son fácilmente identificables por métodos espectrométricos en su espectro ^{13}C -RMN se observa una señal correspondiente al C-7 del ortoéster a 121-123 ppm.¹³⁶

c. 1,2-ortoésteres de pentenilo (NPOE)

Los 1,2-ortoésteres de piranosas adquirieron relevancia cuando Fraser-Reid y col. introdujeron los derivados de *n*-pentenilo (NPOE's)^{132,144,145} (*Esquema 1.8*) (**G**) como dadores en estrategias de glicosidación, pudiendo ser activados de manera análoga a los *n*-pentenil glicósidos (NPGs) (*Esquema 1.5*).



Esquema 1.8. Síntesis de NPOEs a partir de hexosas ¹³⁴

Los NPOEs han pasado a ser dadores de glicosilo clásicos, que pueden ser preparados en solo tres pasos desde una aldohexosa (como **E**, en el *Esquema 1.8*) y manipulados de forma rutinaria, siendo estables en medio básico, y pudiendo ser activados por la acción de reactivos suaves. Además son precursores de otros dadores de glicosilo como tioglicósidos,¹⁴⁶ fluoruros

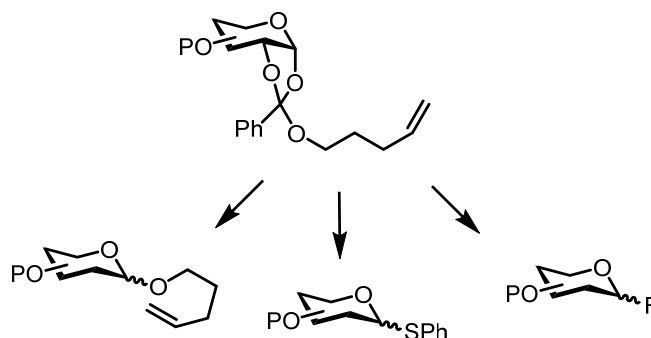
¹⁴³ Wei, S.; Zhao, J.; Shao, H. *Can. J. Chem.* **2009**, 87, 1733-1737

¹⁴⁴ Lu, J.; Fraser-Reid, B. *Chem. Commun.* **2005**, 862-864

¹⁴⁵ Lu, J.; Jayaprakash, K. N.; Schlueter, U.; Fraser-Reid, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 7540-7547

¹⁴⁶ Zhang, Y.-M.; Mallet, J.-M.; Sinäy, P. *Carbohydr. Res.* **1992**, 236, 73-88

de glicosilo¹⁴⁷ y NPGs.^{116,148} Estos, a su vez constituyen entre si pares ortogonales de dadores de glicosilo (NPGs vs tioglicosidos),¹⁴⁹ (NPGs vs fluoruros),^{147b} y (tioglicósidos vs fluoruros)^{74a} (Esquema 1.9).



Esquema 1.9. 1,2-ortoésteres como precursores de otros dadores de glicosilo

Existen una serie de ventajas intrínsecas a los OE como dadores de glicosilo que incluyen el completo estereocontrol con que transcurren sus reacciones de glicosidación y la diferenciación del grupo hidroxilo de C-2 del donador sin necesidad de incluir etapas adicionales de protección y desprotección.

d. Aplicaciones sintéticas de NPOEs

El primer ejemplo del empleo de NPOEs como dadores de glicosilo en síntesis de oligosacáridos fue llevado a cabo por Allen y Fraser-Reid con la síntesis de un derivado glicosilaminoglicano,¹⁴⁸ siendo destacables otros ejemplos de aplicaciones sintéticas de NPOEs, como la síntesis lineal del *glicofosfatilinositol* (GPI) presente en la superficie celular del patógeno *plasmodium falciparum* responsable de la malaria,¹⁴⁵ ó la síntesis de estructuras de

¹⁴⁷ a) López, J. C.; Ventura, J.; Uriel, J.; Gómez, A.; Fraser-Reid, B. *Org. Lett.* **2009**, 1, 4128-4131 b) López, J. C.; Uriel, C.; Guillamón-Martín, A.; Valverde, S.; Gómez, A. M. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2759-2762

¹⁴⁸ Allen, J. G.; Fraser-Reid, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 468-469

¹⁴⁹ Demchenko, A. V.; De Meo, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 8819- 882

lipoarabinomananos componentes de la pared celular del patógeno *Mycobacterium tuberculosis* (Figura 1.3),¹³⁴ y que son considerados como el mayor factor de virulencia de la enfermedad de la tuberculosis.¹⁵⁰ La síntesis de este 28-mer oligosacárido (Figura 1.3) es una muestra de versatilidad y especificidad de los NPOEs como dadores de glicosilo e intermedios sintéticos.

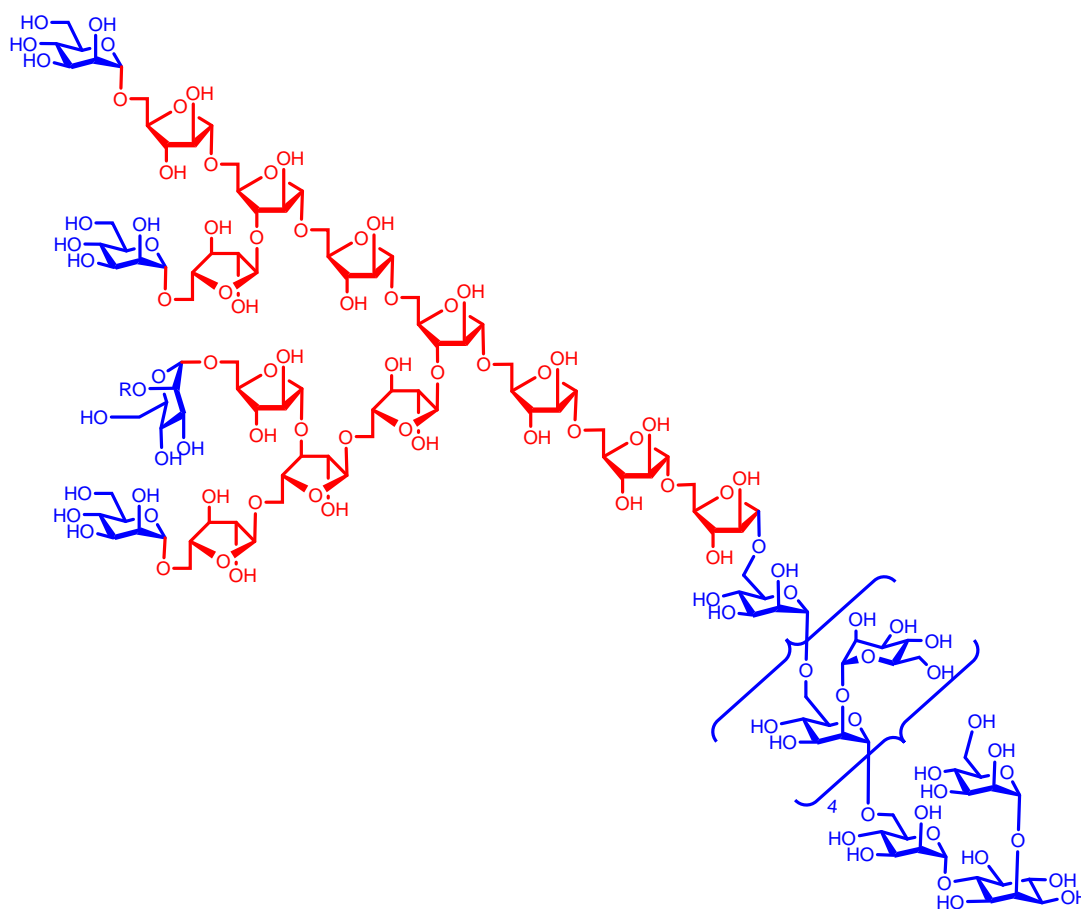


Figura 1.3. Estructura de Lipoarabinomannano¹⁵¹ presente en la pared celular del patógeno *Mycobacterium tuberculosis*.

¹⁵⁰ a) Riviere, M.; Moisand, A.; López, A.; Puzo, G. *J. Mol. Biol.* **2004**, 344, 907–918 b) Briken, V.; Procelli, S.A.; Besra, G.S.; Kremer, L. *Mol. Microbiol.* **2004**, 53, 391–403 c) Brennan, P.J. *Tuberculosis* **2003**, 83, 91–97 d) Trueman, A.; Xidong, X.; McDonnell, L.; Derrick, P.J.; Ashcroft, A.E.; Chatterjee, D.; Homans, S.W. *J. Mol. Biol.* **2002**, 316, 89–100 e) Lowary, T.L. *Glycoscience: Chemistry and Biology*, vol. 3, Eds. Fraser-Reid, B.; Tatsuta, K.; Thiem, J.; Springer, Heidelberg. **2005**

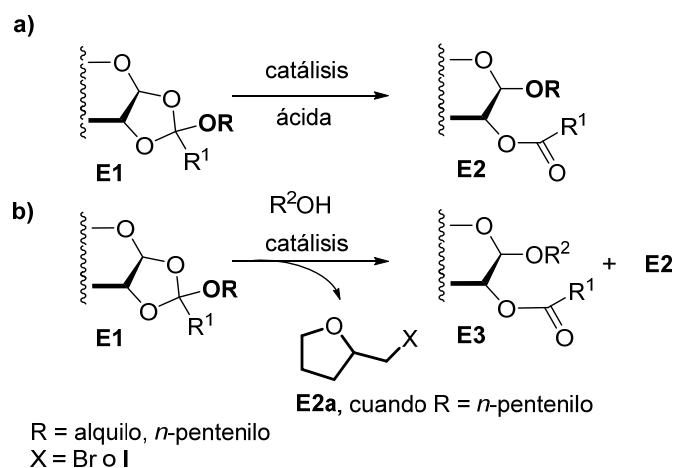
¹⁵¹ Lowary, T. L. *Curr.Op. Chem. Biol.* **2003**, 7, 749–756

1.2. OBJETIVOS

- Evaluar las transformaciones relacionadas con 1,2-ortoésteres de alquilo, poniendo especial atención en el potencial de los 1,2-ortoésteres de metilo como dadores de glicosilo frente a aceptores monosacáridos.
- Estudio de la reacción de 1,2-metil manopiranosil ortoésteres para generar derivados de 1α , $1'\beta$ de manosa de forma estereocontrolada
- Comparar la regioselectividad de MeOEs frente a NPOEs en reacciones de glicosidación con aceptores diol.

1.3. DISCUSION Y RESULTADOS

Como se ha discutido en la introducción, los alquil 1,2-ortoésteres de piranosas, se han visto recientemente revalorizados con la aparición de los 1,2-ortoésteres de *n*-pentenilo. En general, los 1,2 ortoésteres de alquilo conducen con facilidad, mediante reordenamiento catalizado por ácido, a los correspondientes glicósidos, siendo éste un método rutinario para la preparación de glicósidos de *n*-pentenilo.¹⁵² (*Esquema 1.10a*). Sin embargo, su uso en protocolos de glicosidación “directos”,¹⁵³ está comprometido por la glicosidación competitiva descrita en el *Esquema 1.10b*, donde el grupo saliente **OR** puede competir con el aceptor de glicosilo (**R²OH**), para dar una mezcla de glicósidos (**E2** y **E3**).



Esquema 1.10. Transformaciones de 1,2-ortoésteres de alquilo.

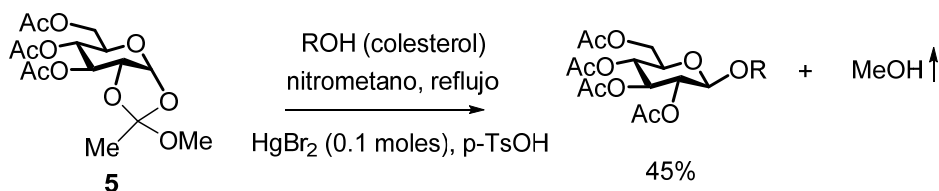
En este sentido, el éxito de los NPOEs como dadores de glicosilo reside en el hecho de que en la activación vía ion halonio del residuo de pentenilo (*Esquema 1.10b*, R = *n*-pentenilo),

¹⁵² Los glicósidos de *n*-pentenilo, son fácilmente preparados por reacción de transposición del residuo alquilo desde el NPOEs, empleando Yb(OTf)₃ en CH₂Cl₂, desde 0 °C a temperatura ambiente Para ver la primera referencia del uso de Yb(OTf)₃ en química de NPOEs ver ref. ¹³⁴

¹⁵³ a) Ogawa, T.; Beppu, K.; Nakabayashi, S. *Carbohydr. Res.* **1981**, 93, C6–C9 b) Ver también en: Kong, F. *Curr. Org. Chem.* **2003**, 7, 841–865 y las referencias allí citadas

se genera una especie no nucleófila (2-halometil tetrahidrofurano, **E2a**) que es expulsada, y que permite evitar la formación de glicósido fruto de una reacción de transposición (**E2**). Sin embargo, una limitación importante al emplear NPOEs como materiales de partida en la síntesis de oligosacáridos complejos, es el elevado coste tanto del alcohol pentenílico (50 g, 430 euros, *Sigma-Aldrich*) como del promotor requerido para su activación (NIS, 25 g, 173 euros, *Sigma-Aldrich*).

El grupo de Kochetkov evaluó el empleo de MeOEs como donadores de glicosilo en el año 1964,¹⁵⁴ encontrando que era posible llegar a cabo la activación y glicosidación con alcoholes complejos, como el colesterol, empleando como promotores bromuro de mercurio (HgBr_2) y ácido *p*-toluensulfónico (*p*-TsOH), y realizando la reacción en presencia de nitrometano (*Esquema 1.11*). Presumiblemente el éxito de esta activación residía en la elevada temperatura a la que se llevaba a cabo la reacción, de tal forma que el metanol que se desprende, no compite con el alcohol empleado como aceptor.



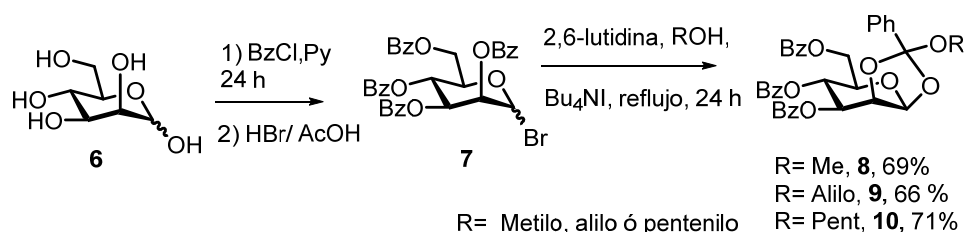
Esquema 1.11. Primer empleo de MeOE como dadores de glicosilo llevado a cabo en el grupo de Kochetkov

Dentro del interés de nuestro grupo en el campo de las reacciones de glicosidación, decidimos evaluar la posibilidad de emplear OEs de alcoholes más asequibles que el alcohol pentenílico, como dadores de glicosilo. En concreto en este capítulo de la memoria se recogen nuestros estudios encaminados a mostrar el potencial de los 1,2-ortoésteres de metilo como dadores de glicosilo.

¹⁵⁴ Kochetkov, N.K.; Khorlin, A. J., Bochkov, A.F. *Tetrahedron Lett.* **1964**, 6, 289-293

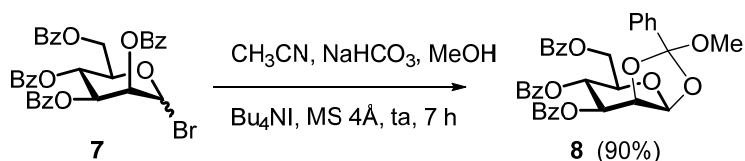
1.3.1. Síntesis de 1,2-ortoésteres de piranosas.

La preparación de 1,2-ortoésteres derivados de D-manosa se llevó a cabo por benzoilación de D-manosa comercial **6**, siguiendo el método habitual de benzoilación con cloruro de benzoilo y piridina. Tras ser purificado por cromatografía, el pentabenzoato correspondiente se convirtió en el bromuro de glicosilo **7** por reacción con ácido bromhídrico/ácido acético (HBr/AcOH). Este producto debido a su labilidad no puede ser almacenado, ni cromatografiado, por lo que fue inmediatamente empleado tras su preparación. El tratamiento del mismo con metanol en CH₂Cl₂ a reflujo y en presencia de ioduro de tetrabutilamonio y 2,6-lutidina, nos permitió obtener el ortoéster de metilo **8** con un 69% de rendimiento. Con fines comparativos, también fueron preparados los análogos ortoésteres de alilo ó pentenilo **9** y **10** (*Esquema 1.12*).



Esquema 1.12. Síntesis de 1,2-ortoésteres de la serie manosa con 2,6-lutidina, ioduro de tetrabutilamonio y el correspondiente alcohol.

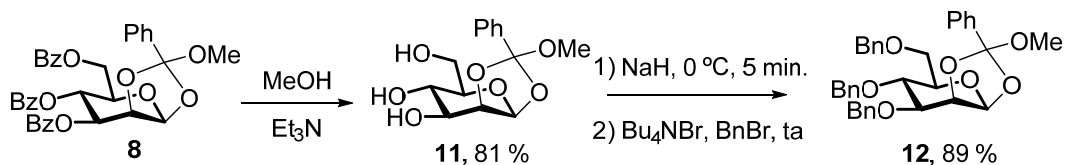
Alternativamente, el ortoéster de metilo pudo ser preparado a partir del bromuro de glicosilo **7** por tratamiento con metanol, ioduro de tetrabutilamonio (Bu₄NI) y bicarbonato sódico (NaHCO₃)¹⁴³. En este caso el proceso transcurrió con un 90% de rendimiento (*Esquema 1.13*).



Esquema 1.13. Síntesis del 1,2-ortoéster de metilo **8** por tratamiento con bicarbonato (NaHCO_3), ioduro de tetrabutilamonio y metanol

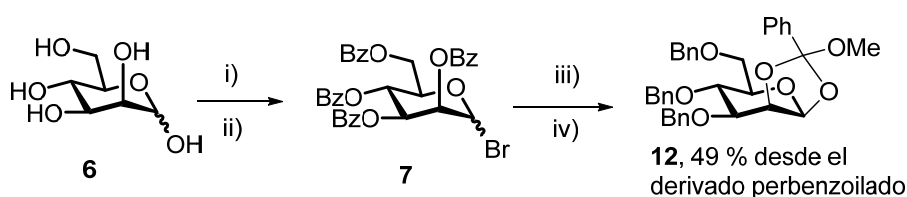
El alto rendimiento y la rapidez de la reacción (7 horas, comparado con 24 horas cuando se usa la lutidina), junto con la mayor facilidad en la purificación del producto final, hacen que el método del bicarbonato sea mucho más ventajoso que el de la lutidina para la preparación del MeOE. Sin embargo, requiere 10 equivalentes del correspondiente alcohol, por lo que no resultó útil para la síntesis de 1,2-ortoésteres de pentenilo ó alilo, mucho menos asequibles. Intentos de reproducir el método empleando 2 equivalentes de alcohol en el método del bicarbonato no resultaron satisfactorios.

Con el fin de disponer de una serie de ortoésteres de metilo, con grupos protectores armados y desarmados, el MeOE **8** fue sometido a desbenzoilación con metanol y trietilamina para generar el triol **11** (81%). La bencilación de éste de acuerdo a la metodología habitual,^{133b} por tratamiento con hidruro sódico (NaH), bromuro de tetrabutilamonio (Bu_4NBr) y bromuro de bencilo (BnBr) condujo al MeOE **12** (*Esquema 1.14*).



Esquema 1.14. Derivatización del MeOE **8** hacia los MeOEs **11** y **12**

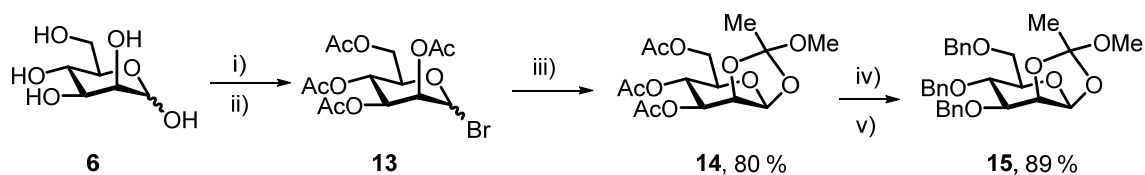
Un método alternativo más directo de reciente aparición,¹⁵⁵ permite la obtención de ortoacetatos y ortobenzoatos de metilo bencilados a partir de sus derivados peracetilados o perbenzoilados sin purificaciones intermedias. Este método, realizado en una única etapa, y que emplea hidróxido potásico como base (KOH), se aplicó a la síntesis del 1,2-ortoéster **12**, de forma que tras la debida purificación fue aislado con un rendimiento global del 49% en las cuatro etapas de la síntesis (*Esquema 1.15*).



i) BzCl, Py, ii) HBr/AcOH, iii) γ -colidina/Bu₄NBr, MeOH/MeNO₂, 5 h, ta, iv) BnCl, KOH, THF, 16 h, 80 °C

Esquema 1.15 Síntesis en una etapa de 1,2-ortoésteres bencilados

Por otro lado, la acetilación de **6**, y posterior bromación, dio lugar a la formación del bromuro de glicosilo **13**, que tratado en las condiciones de formación de OEs con bicarbonato, condujo a la formación del MeOE desarmado **14**. La desacetilación de este último, y posterior bencilación generó el MeOE armado **15** (*Esquema 1.16*).



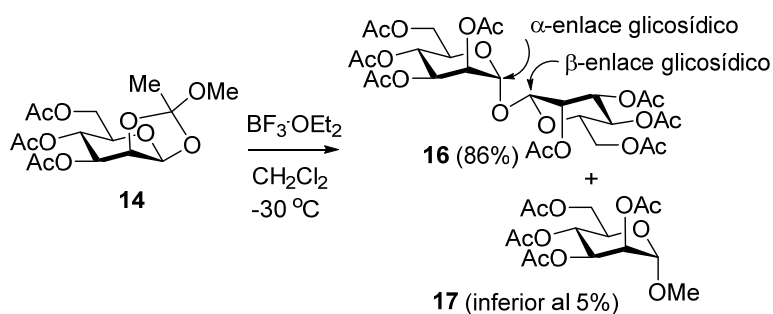
i) Ac₂O, Py, 24 h, ii) HBr/ AcOH, iii) CH₃CN, NaHCO₃, MeOH, Bu₄NBr, MS 4Å, ta, 7 h, iv) MeOH, K₂CO₃, v) DMF, NaH, BnBr

Esquema 1.16. Síntesis de los MeOEs **14** y **15**

¹⁵⁵ Xiao, G. J.; Abhijeet, K. K.; Scott, J. H.; Ventura, J. A.; Demchenko, A.V. *One-Pot Synthesis and Benzylolation of Galactose, Glucose, and Mannose 1,2-Orthoesters*, en *Carbohydrate Chemistry Proven Synthetic Methods*, Vol. 3, Eds. René Roy, Sébastien Vidal. CRC Press 2015

1.3.2. Activación de MeOEs con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$: Formación estereocontrolada de disacáridos $1\alpha,1'\beta$

Como ya se ha comentado anteriormente, los alquil 1,2-ortoésteres de piranosas conducen con facilidad mediante reordenamiento a los correspondientes glicósidos. Sin embargo, al tratar el 1,2-metil ortoacetato de manosa **14** con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ y en ausencia de aceptor, encontramos de manera inesperada la formación de un nuevo producto que fue identificado como el disacárido $1\alpha,1'\beta$ **16** en un 86% de rto., sin observarse cantidad significativa del metil manopiranosido **17** (Esquema 1.17a).¹⁵⁶



Esquema 1.17a. Formación del disacárido $1\alpha,1'\beta$ **16**

La asignación estructural del compuesto **16** se realizó en base a los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C , y el espectro de masas. Las configuraciones en $\text{C}1$ y $\text{C}'1$ en el compuesto **16** fue inequívocamente asignada basándonos en sus correspondientes constantes de acoplamiento $^1J_{\text{C}1,\text{H}1}$ ¹⁵⁷ (Figuras 1.4a-c).

¹⁵⁶ Uriel, C.; Ventura, J.; Gómez, A.M.; López, J.C.; Fraser Reid, B. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 795-800. Se llevó a cabo una inspección detallada de la región anomérica en el espectro de RMN de una alícuota del crudo de la reacción de **14** con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, donde se muestra la presencia de una pequeña cantidad de metil manopiranosido **17** (< 5 %), aunque no pudo ser aislado.

¹⁵⁷ a) Duus, J. Ø.; Gotfredsen, C. H.; Bock, K. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 4589-4614. b) Constantes de acoplamiento para **16**: C-1 α $^1J_{\text{C}1,\text{H}1}$ = 174.6 Hz, C-1 β $^1J_{\text{C}1,\text{H}1}$ = 157.4 Hz

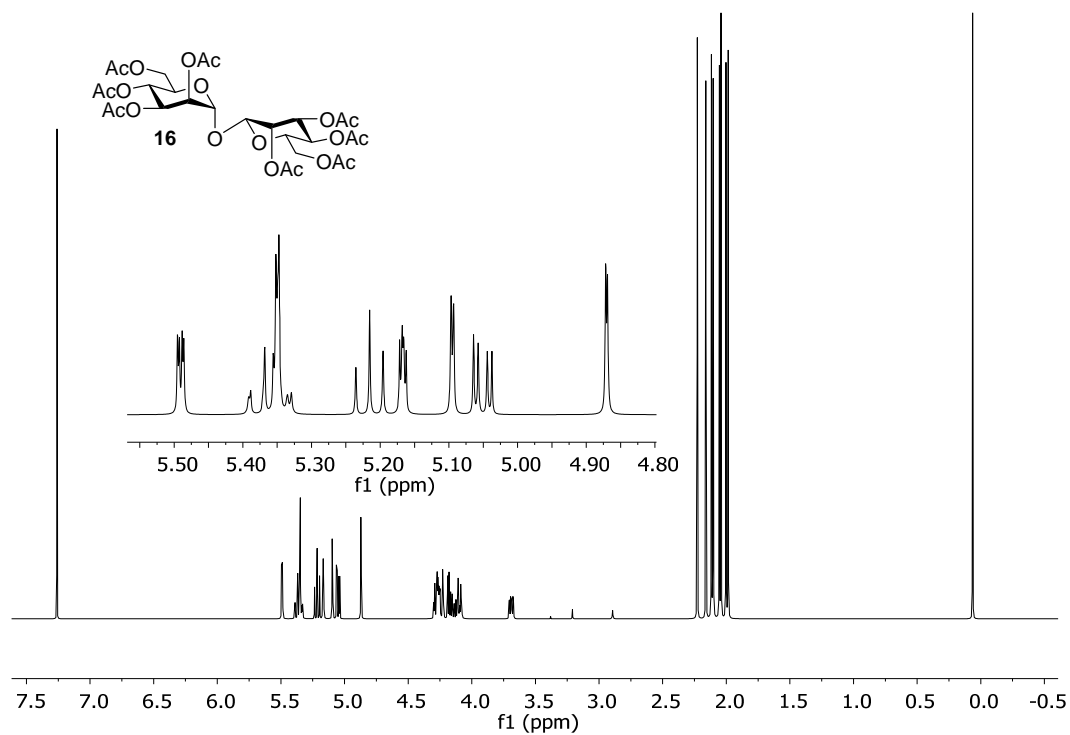


Figura 1.4a. Espectro ^1H -RMN del disacárido $1\alpha,1'\beta$ **16**

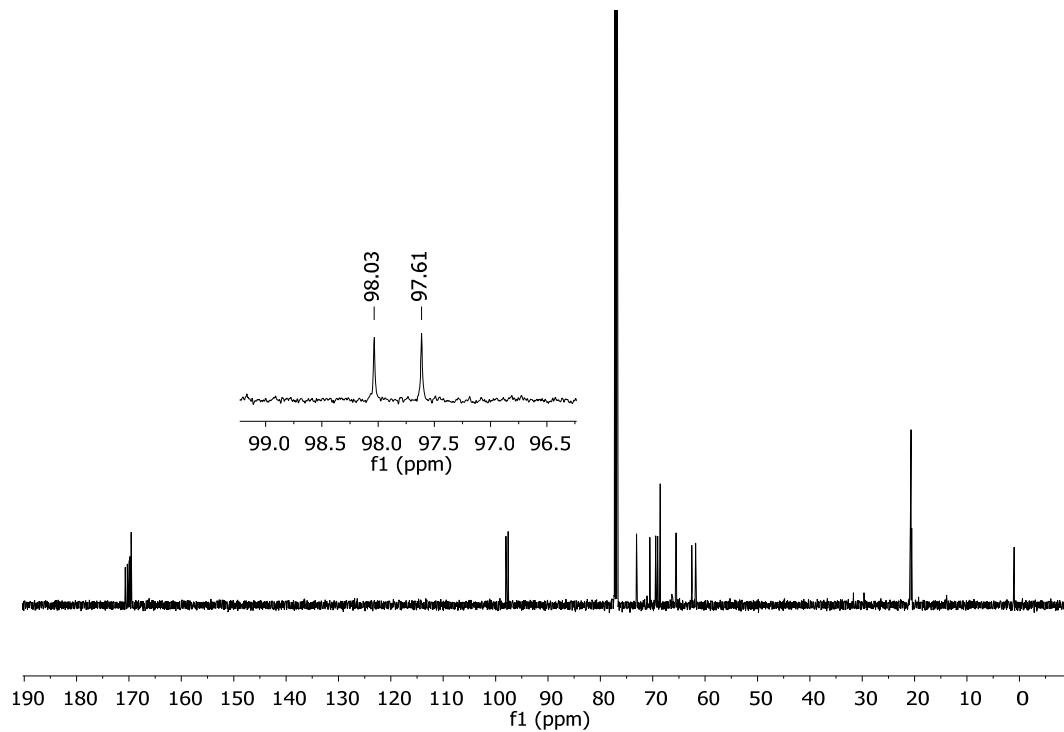


Figura 1.4b. Espectro ^{13}C -RMN desacoplado del disacárido $1\alpha,1'\beta$ **16**

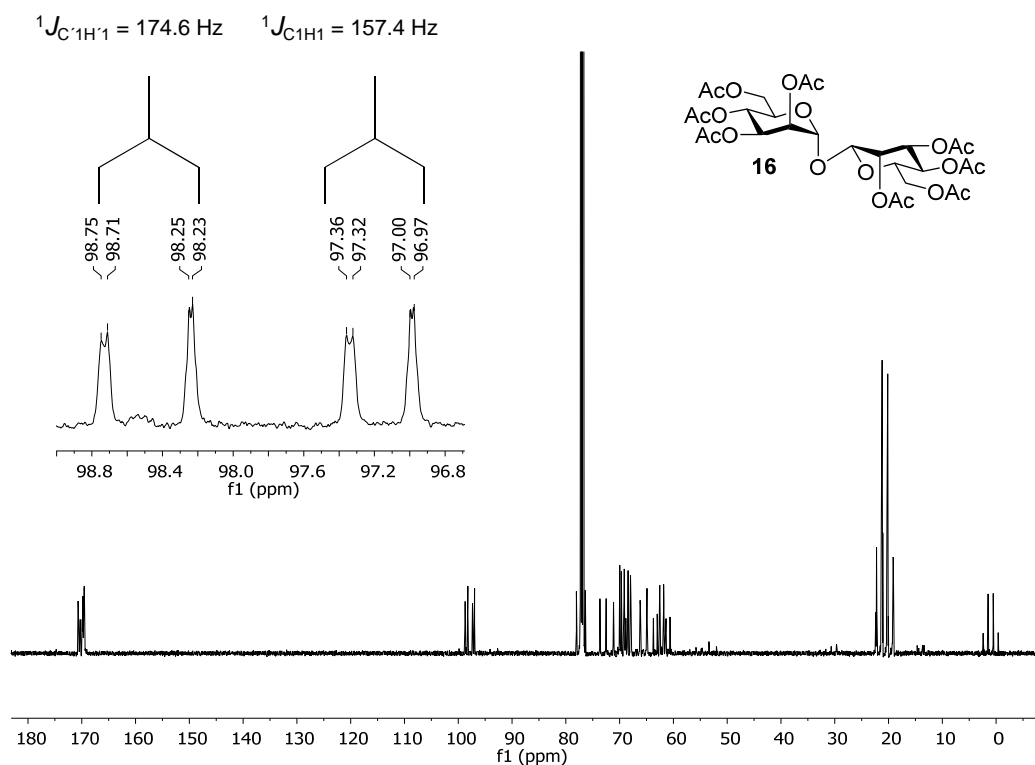
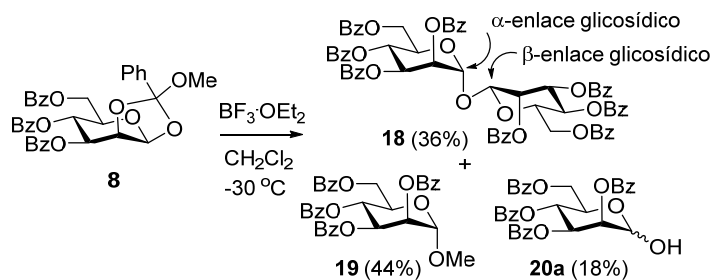


Figura 1.4c. Espectro ^{13}C -RMN acoplado del disacárido $1\alpha,1'\beta$ **16**

Por otro lado, el tratamiento análogo del 1,2-ortobenzoato **8** con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ condujo al disacárido $1\alpha,1'\beta$ de manosa **18**¹⁵⁸ con un 36 % de rendimiento, pero acompañado por el metil manopiranosido **19** (44%) y el hemiacetal **20a** (18%) (*Esquema 1.17b*).

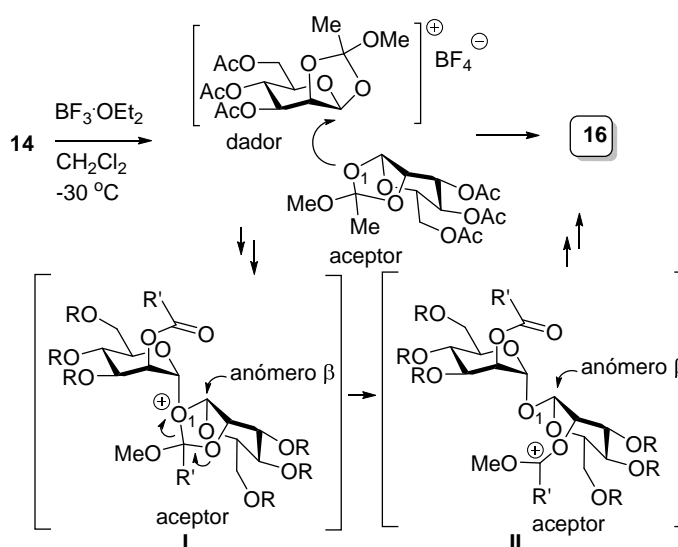


Esquema 1.17b. Formación del disacárido $1\alpha,1'\beta$ **18**, junto con el metil manopiranosido **17** y el hemiacetal **20a**

¹⁵⁸ Constantes de acoplamiento para **18**: C-1 α $^1J_{C1,H1} = 174.9 \text{ Hz}$, C-1 β $^1J_{C1,H1} = 158.4 \text{ Hz}$

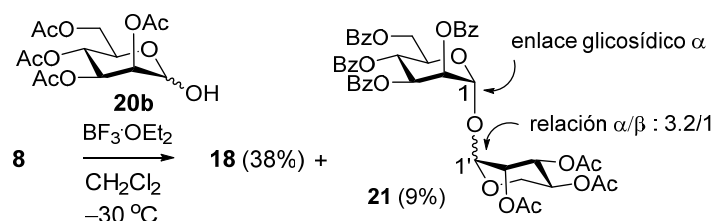
De estas observaciones experimentales destacamos tres aspectos: a) la inesperada formación de 1,1'.disacáridos **16** y **18**, b) el completo estereocontrol en su formación (junto con la estereoquímica β en uno de los componentes monosacáridos), y c) la ausencia de metil manopiranosido **17** en la reacción del ortoacetato de metilo **14**.

Con respecto al curso estereoquímico de la reacción, la configuración α en los disacáridos **16** y **18**, estaba en concordancia con el conocido efecto director 1,2- *trans* de los ortoésteres dadores de glicosilo. La configuración β , en el otro componente del disacárido en **16** y **18**, se puede considerar inusual, probablemente indicando que la configuración β provenía directamente del ortoéster precursor **14** y **8**. Esto nos llevó a proponer un posible curso de reacción (*Esquema 1.18*), donde el ortoéster actúa tanto de dador de glicosilo, como de aceptor (puede considerarse que “un equivalente actúa como dador y otro como aceptor”), dando lugar a los intermediarios I y II, estabilizando las configuraciones invertida (α) y retenida (β) respectivamente en los disacáridos **16** y **18**.¹⁵⁹



Esquema 1.18. Explicación propuesta para la formación completamente estereoselectiva de 1 α , 1' β disacáridos a partir de 1,2-ortoésteres

¹⁵⁹ En este contexto, Nicolau y col. han descrito una construcción estereocontrolada de 1,1'.disacáridos, a través de una estructura de β -manósido en la cual se genera un estannano cíclico (anillo de 5 miembros) con el objetivo de fijar la deseada configuración β , ver en: Nicolaou, K. C.; van Delf, F. L.; Conley, S. R.; Mitchell, H. J.; Jin, Z.; Rodríguez, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 9057–9058



Esquema 1.19. Experimento adicional para descartar la participación de la especie hemiacetálica **20b**

Con el objetivo de descartar la posibilidad de la formación de 1α , $1'\beta$ disacáridos por glicosidación de un hipotético hemiacetal formado *in situ* (p. ej. **20b**) por hidrólisis del ortoéster,¹⁶⁰ se llevó a cabo un nuevo experimento (*Esquema 1.19*) en el que se hizo reaccionar el ortobenzoato de metilo **8** con $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ en presencia del hemiacetal **20b**. Se generó una mezcla del 1α , $1'\beta$ disacárido **18**, y del $1,1'$ -disacárido **21** con un 38% y 9% de rendimiento respectivamente.¹⁶¹

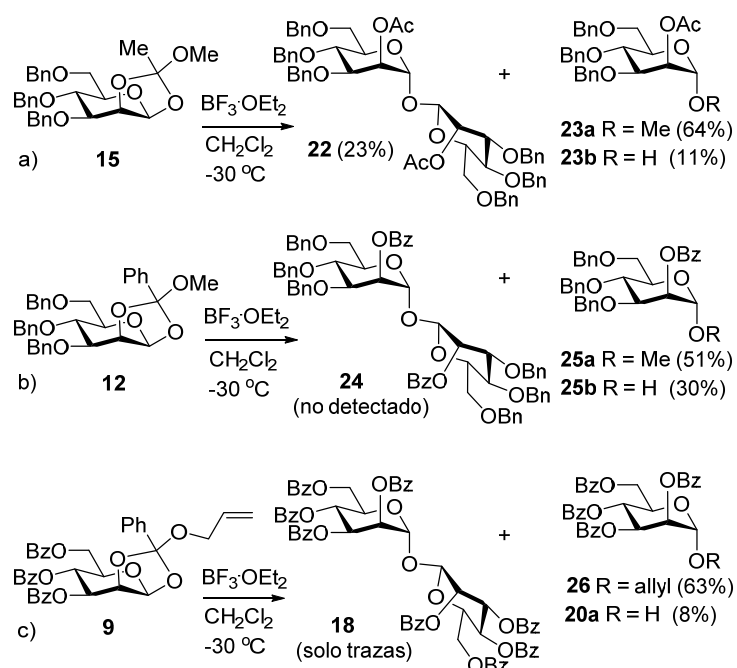
La formación de la mezcla anomérica **21**, con el isómero α , α' predominante, está de acuerdo con la preferencia estereoquímica por la orientación α mostrada por los aceptores hemiacetálicos de manosa en la formación de $1,1'$ -disacáridos. A la vista de este resultado, se pudo descartar la participación de las especies hemiacetálicas en los procesos de glicosidación que llevan a la formación de $1,1'$ -disacáridos mostrados en el *Esquema 1.17*. Los datos muestran que el autoacoplamiento está más favorecido en el caso de ortoacetatos que con los correspondientes ortobenzoatos.

¹⁶⁰ Los hemiacetales han sido empleados como aceptores de glicosilo en la preparación de $1,1'$ -disacáridos, ver en: Wang, W.; Kong, F. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1361–1364 y las referencias allí citadas

¹⁶¹ a) También fueron aislados del medio de reacción otros compuestos como el hemiacetal **20b** (57%), metil manopiranosido **19** (32%), y fluoruro de 2,3,4,6-tetra-O-benzoil- α -D-manopiranosido (16%) b) Constantes de acoplamiento ^{13}C RMN de los disacáridos **21** (relación $1\alpha,1'\alpha/1\alpha,1'\beta$, 3.2/1): isómero mayoritario 93.17 ppm (d, $^1J_{\text{C}1,\text{H}1} = 173.8$ Hz, C-1), 93.49 ppm (d, $^1J_{\text{C}1,\text{H}1} = 173.3$ Hz, C-1'); isómero minoritario 98.10 ppm (d, $^1J_{\text{C}1,\text{H}1} = 175.3$ Hz, C-1), 97.84 ppm (d, $^1J_{\text{C}1,\text{H}1} = 156.7$ Hz, C-1')

1.3.2.1 Influencia de la naturaleza del MeOE, y del promotor ácido en la formación de 1,1'-disacáridos

Para averiguar más sobre la generalidad de esta formación de 1,1'-disacáridos, examinamos el comportamiento de los ortoésteres de manosa bencilados y los resultados se muestran en el *Esquema 1.20*.



Esquema 1.20. Reacción de los ortoésteres **15**, **12** y **9** con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$

En primer lugar, se observan notables diferencias en los resultados obtenidos entre los 1,2- ortoacetatos **14** (acetilado) y **15** (bencilado) descritos anteriormente. En la reacción de metil-tri-O-acetil ortoacetato **14**, se observa la ausencia del producto de transposición **17** (*Esquema 1.17a*), mientras que en la reacción del correspondiente derivado bencilado **15** el glicósido de metilo **23a** fue el producto mayoritario (*Esquema 1.20a*). Asimismo, mientras el 1 α , 1' β disacárido **16** había sido el producto mayoritario en la reacción de metil ortoacetato acetilado **14**

(Esquema 1.17a), su disacárido análogo **22**¹⁶² fue el producto minoritario en la reacción de **15** (Esquema 1.20a).

El posible efecto del sustituyente alcoxi- en el resultado de la reacción, fue probado al reemplazar el grupo metoxi- con un grupo aliloxi- en el ortoacetato **9** (Esquema 1.20c). Este cambio anuló casi por completo la obtención de disacárido 1,1' **18** (comparativa de Esquema 1.18b con el Esquema 1.20c).

De acuerdo con estos resultados se puede argumentar que tanto los grupos protectores del anillo de piranosa como la naturaleza del grupo alcoxi- en el ortoéster, desempeñan un papel importante en el proceso, observándose la tendencia de que cuando son empleados ortoésteres de metilo con sustituyentes acilo en el anillo de piranosa, está favorecida la formación de los disacáridos 1 α , 1' β .

Por otro lado, se llevo a cabo el estudio del efecto del ácido en la activación del MeOE **14**. Así, el tratamiento de **14** con triflato de yterbio (Yb(OTf)₃) ó bromuro de mercurio (HgBr₂) en acetonitrilo, condujo a la formación del hemiacetal **20b** en un 91% y 42% de rendimiento respectivamente, aunque en el último caso una cantidad considerable del ortoéster **14** quedó sin reaccionar (45%)(Esquema 1.21a, b). La reacción de **14** con TMSOTf condujo a una mezcla de metil glicósido **17** (4.5%), y los metil di- y trisacáridos **28** y **29** (46% y 21 %, respectivamente, Esquema 1.20d), resultado que está de acuerdo con precedentes de la literatura.¹⁶³ Finalmente, el empleo de tamiz molecular lavado con ácido (MS AW 300), activado con irradiación de microondas a 50 °C,^{164,165} resultó en la exclusiva formación del manopiranósido de metilo **17** (90%, Esquema 1.21c).

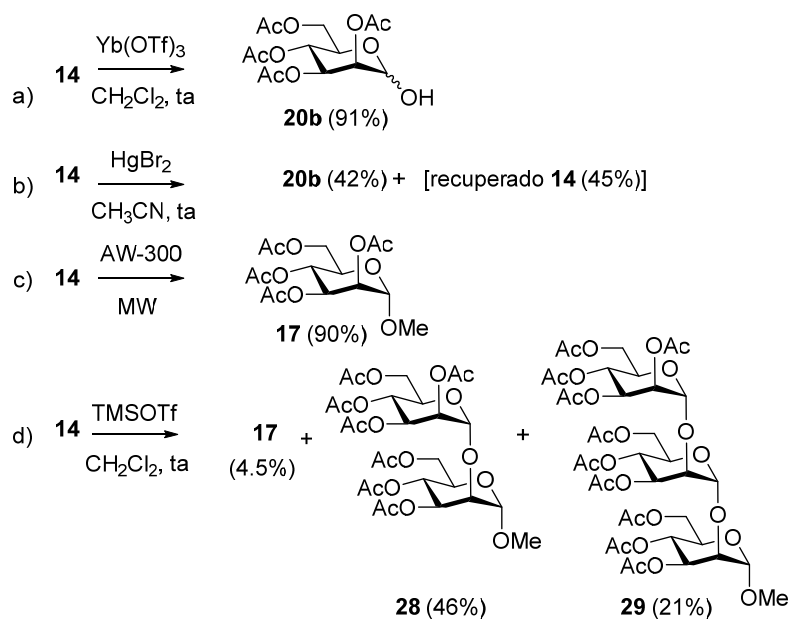
Por tanto de todos los ácidos analizados, la formación de los disacáridos 1 α , 1' β sólo transcurre al emplear BF₃·Et₂O.

¹⁶² Constantes de acoplamiento ¹³C RMN ¹J_{C1,H1} disacárido **22**: 98.16 ppm (d, ¹J_{C1,H1} = 156.2 Hz, C-1), 98.30 ppm (d, ¹J_{C1,H1} = 172.5 Hz, C-1')

¹⁶³ Zhu, Y.; Kong, F. *Synlett* **2001**, 1217–1220

¹⁶⁴ Ravidà, A.; Liu, X.; Kovacs, L.; Seeberger, P. H. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1815–1818 y las referencias allí citadas

¹⁶⁵ Para ver el uso reciente de tamiz molecular lavado con ácido en estrategias de glicosidación: Morales-Serna, J.; Díaz, Y.; Matheu, M. I.; Castillón, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3849–3852 y las referencias allí citadas

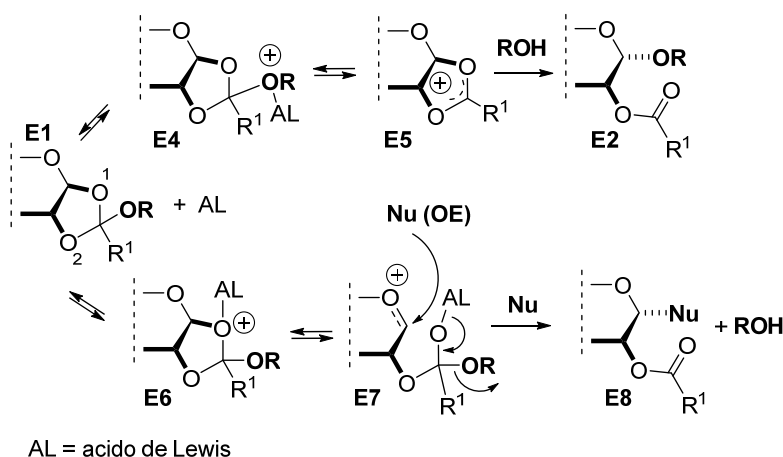


Esquema 1.21 Reacción del MeOE **14** bajo diferentes condiciones de activación

1.3.2.2. Interpretación mecanística de la formación de 1α , $1'\beta$ disacáridos

Un punto adicional de interés, además de la inesperada formación disacárido del 1α , $1'\beta$ **16**, era el destino del metanol presumiblemente liberado en el medio de reacción a partir del ortoéster **14** y por activación con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (Esquema 1.17a).

Nuestra racionalización a este hecho se basa en el análisis del posible curso de reacción de 1,2-ortoésteres con ácidos de Lewis (Esquema 1.22).



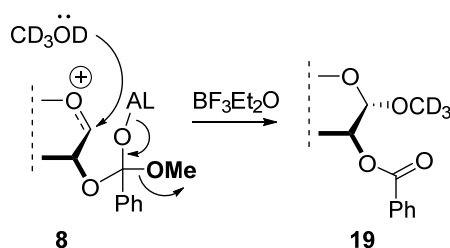
Esquema 1.22. Mecanismo propuesto para la formación de 1 α , 1' β disacáridos **16** y **18** desde el OE **E1**

En una posible ruta, la formación de alquil manósidos por transposición debería implicar la coordinación del acido de Lewis (AL) con el oxígeno exocíclico **OR** (p.ej. **E1** \rightarrow **E4**), que por ruptura del enlace (C-**OR**) originaría el ión dioxolenio **E5**¹⁶⁶ y la consiguiente glicosidación del grupo ROH facilitaría la formación del glicósido **E2**.

Sin embargo, alternativamente, proponemos que la activación con el acido de Lewis, puede tener lugar en el oxígeno endocíclico de la posición O-1 del OE (p.ej. **E1** \rightarrow **E6**),^{136,138} de tal manera que se favorecería la formación del intermedio **E6**, el cual posteriormente evoluciona hacia el ion oxocarbenio **E7**, susceptible de reaccionar con un “nucleófilo externo”. El residuo metoxi- (OR, R= Me), es entonces “expulsado” después de que la glicosidación haya tenido lugar. Como se indicaba en I (*Esquema 1.18*), proponemos que en la formación de 1 α , 1' β disacáridos el “nucleófilo externo” es el oxígeno anomérico del ortoéster.

Para confirmar esta suposición, se llevo a cabo la reacción del ortoéster **8** con BF₃.Et₂O, pero empleando 1.0 equivalentes de metanol deuterado (CD₃OD). De esta forma se obtuvo el deuterometil piranósido **19** (contenido del 85% en deuterio) y no se observó la formación del 1,1' β disacárido **18**, y además puso manifiesto de que era posible emplear los MeOEs como donadores de glicosilo mucho más económicos que los de pentenilo (*Esquema 1.23*)

¹⁶⁶ Fraser-Reid, B.; Grimme, S.; Piacenza, M.; Mach, M.; Schlueter, U. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 4687–4692



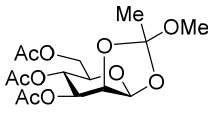
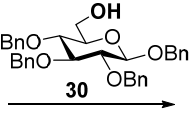
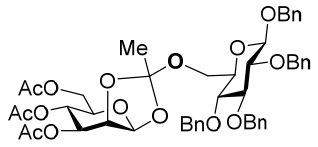
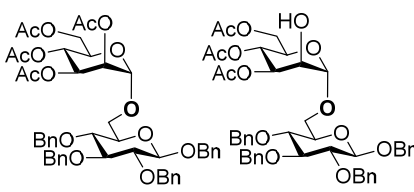
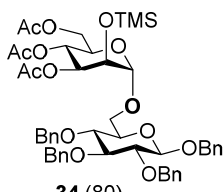
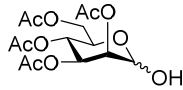
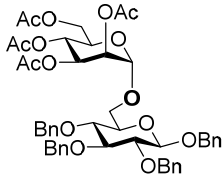
Esquema 1.23. Reacción del OE **8** con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ y CD_3OD

1.3.3 Glicosidación de monosacáridos con MeOEs

1.3.3.1 En presencia de diferentes promotores ácidos.

Así, con el objetivo de evaluar el potencial de los MeOEs en procesos de glicosidación, se llevaron a cabo diversos experimentos para la activación del MeOE **14** (*Tabla 1.1*) en presencia del aceptor de glicosilo **30**, que contiene una función hidroxilo primario. Así, el empleo de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ¹³⁵ a 0 °C y tiempos cortos de reacción condujo a la formación del ortoéster mixto **31** (99% rto.), mientras que cuando se mantenía por un tiempo prolongado de reacción (0 °C, 12 h) se obtenían los disacáridos **32a** y **33**, aunque con bajos rendimientos (*entradas i* y *ii*, respectivamente). En esta reacción también fueron aislados el producto de hidrólisis del dador **20b**, y el glicósido de metilo **17**, fruto del reordenamiento de **14**.

Tabla 1.1. Glicosidación del bencil glicósido **30** con MeOE **14** en presencia de diferentes promotores ácidos

| <div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="text-align: center; margin-right: 10px;">  <p>14 (2.0 equiv)</p> </div> <div style="text-align: center; margin-right: 10px;">  <p>30</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>ácido, (equiv), T, t</p> </div> </div> | | |
|--|--|--|
| entrada | condiciones de reacción | producto(s), rto (%) |
| i | Yb(OTf) ₃ , (4.0), 0 °C, 30 min |  <p>31 (99)</p> |
| ii | Yb(OTf) ₃ , (1.0), 0 °C, 12 h |  <p>32a (17)^a 33 (<10)^a</p> |
| iii | TMSOTf, (3.0), -30 °C, 1 h |  <p>34 (80)</p> |
| iv | pTsOH, (2.0), ta., 1 h |  <p>20b (69)</p> |
| v | BF ₃ ·Et ₂ O (3.0), -30 °C, 5 min |  <p>32a (92)</p> |

^a) Otros compuestos minoritarios fueron aislados, ver parte experimental para detalles

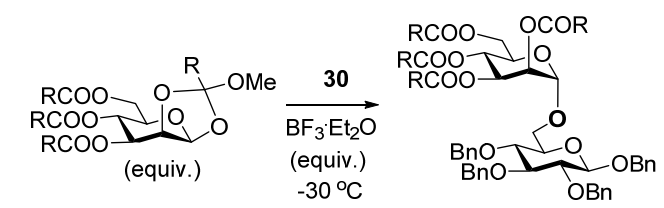
Cuando se empleó TMSOTf como promotor, se obtuvo el 2'-O-trimetilsilil disacárido **34** con un 80% (*entrada iii*). En este proceso además de producirse de forma global la glicosidación,

se produce un reemplazo del grupo OAc en C-2 resultante de la apertura del ortoéster por un trimetilsilileter. El empleo de un ácido prótico como el *p*TsOH no condujo a la formación de ningún disacárido, obteniéndose el hemiacetal **20b** (69% rto) correspondiente al proceso de hidrólisis del OE (*entrada iv*). Finalmente, el empleo de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ como ácido de Lewis dio lugar a la formación del disacárido **32a** con un 92% (*entrada v*)

1.3.3.2. Optimización de la relación molar MeOE /aceptor y cantidad de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$

Con estos resultados, podemos decir que el $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ es, en efecto, el mejor promotor ácido que hemos encontrado para reacciones de glicosidación con MeOEs. En este sentido, y con el objetivo de optimizar tanto la relación molar MeOE/aceptor de glicosilo como la cantidad de ácido a emplear, se llevaron a cabo varios ensayos de glicosidación del bencil glicósido **30** con los MeOE **14** y **8** (*Tabla 1.2*).

Tabla 1.2 Glicosidación del bencil glicósido **30** con los MeOEs **14** y **8**



| | 14 R = Me; 8 R = Ph | 32a R = Me, 32b R = Ph | |
|----------------------------|--|------------------------|------------------|
| entrada ortoéster (equiv.) | $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (equiv.) | producto | rto (%) |
| <i>i</i> | 14 (1) | 32a | -- ^{a)} |
| <i>ii</i> | 14 (1) | 32a | 40 ^{b)} |
| <i>iii</i> | 14 (2) | 32a | 92 ^{b)} |
| <i>iv</i> | 8 (1) | 32b | 43 ^{b)} |
| <i>v</i> | 8 (2) | 32b | 54 ^{b)} |
| <i>vi</i> | 8 (1) | 32b | 93 ^{b)} |
| <i>vii</i> | 8 (2) | 32b | 95 ^{b)} |

^{a)} Mezcla de reacción compleja. ^{b)} Se aislan otros compuestos minoritarios, ver parte experimental para detalles.

De los resultados mostrados en la *Tabla 1.2* pueden extraerse varias conclusiones. En primer lugar, parece ventajoso el empleo de un exceso de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (3.0 equiv.), tanto en el caso del MeOE **14** como en el caso de **8** (comparar *entradas i* con *ii* y *iii*, y la *entrada iv* y *v* con las *entradas vi* y *vii*). Por otro lado, el empleo de 2 equivalentes de MeOE incrementa el rendimiento del disacárido **32**, comparado con el empleo de cantidades equimoleculares de MeOE (comparar *entradas ii* y *iii* con *entradas iv* y *v*). La comparación de las *entradas vi* y *vii* también muestra que el empleo de 2 equivalentes del MeOE **8** no es necesario cuando se glicosidan aceptores altamente reactivos. De los datos de la *Tabla 1.2*, también se puede inferir que el metil ortobenzoato **8**, da rendimientos superiores del disacárido **32** a los obtenidos con el metil ortoacetato **14** (comparar *entrada i* con *iv*, *entrada ii* con *vi*, y la *entrada iii* con la *vii*).

1.3.3.3 Acoplamiento de diversos aceptores con MeOEs

Una vez optimizada la relación dador/aceptor y los equivalentes de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ a emplear, estudiamos la glicosidación de los aceptores primarios **37-40** frente a los MeOEs **14** y **8** (2.0 equiv.) en CH_2Cl_2 a $-30\text{ }^\circ\text{C}$, en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (3.0 equiv.) (*Tabla 1.3*). Bajo estas condiciones, se obtuvieron rendimientos de buenos a excelentes en la obtención de los correspondientes disacáridos **41-44** (*entradas i-viii*). Se observó un bajo rendimiento en la obtención del disacárido **44a**, generado por la reacción de **14** y el tribenzoil derivado **40** (*entrada vii*). En la línea de los resultados observados anteriormente, el ortobenzoato **8** da lugar a rendimientos significativamente mejores que los observados con el ortoacetato **14** (*entradas i a vii*).

Tabla 1.3. Glicosidación de los monosacáridos **37-40** con los MeOE **14** y **8**

| 14 R = Me; 8 R = Ph (2.0 equiv) (3.0 equiv) -30 °C series: a) R = Me, b) R = Ph | | | | |
|---|-----------|-----------------|---------------------|------------------|
| entrada | ortoéster | aceptor (R'-OH) | producto(s) Rto (%) | |
| <i>i</i> | 14 | | 41a | 82 ^{a)} |
| <i>ii</i> | 8 | 37 | 41b | 99 ^{a)} |
| <i>iii</i> | 14 | | 42a | 87 ^{a)} |
| <i>iv</i> | 8 | 38 | 42b | 92 ^{a)} |
| <i>v</i> | 14 | | 43a | 73 ^{a)} |
| <i>vi</i> | 8 | 39 | 43b | 95 ^{a)} |
| <i>vii</i> | 14 | | 44a | 40 ^{a)} |
| <i>viii</i> | 8 | 40 | 44b | 99 ^{a)} |

^{a)} Otros compuestos minoritarios fueron también aislados, ver Parte experimental

Los productos secundarios observados en los crudos de reacción provienen en parte del exceso MeOE empleado (2.0 equiv.) y en el caso de las glicosidaciones con **8** incluyen cantidades variables del correspondiente metil manopiranosido **19** (12-28 %, relativo al MeOE), derivadas en este caso concreto del reordenamiento del MeOE. También se observan ocasionalmente pequeñas cantidades del disacárido $1\alpha, 1'\beta$.¹⁶⁷

¹⁶⁷ Uriel, C.; Ventura, J.; Gómez, A.M.; López, J.C.; Fraser-Reid, B. *Eur. J. Chem.* **2012**, 3122-3131

Para completar este estudio se seleccionó el aceptor **35**, con un grupo hidroxilo secundario, para ser glicosidado frente a los MeOEs **14** y **8** (Tabla 1.4). Se pudo observar que mientras el ortobenzoato **8**, generaba el disacárido **36b** (entradas ii y iii), el ortoacetato **14** no condujo a la formación del disacárido esperado (entrada i). El uso de 2 equivalentes de MeOE **8** mejora el rendimiento de la reacción de formación del disacárido **36b** del 53 al 70% (entradas ii y iii).

Tabla 1.4. Glicosidación de la diacetona glucosa **35** con los MeOE **14** y **8**

| | 14 R = Me; 8 R = Ph | 36a R = Me, 36b R = Ph |
|---------------------------|--|--------------------------------------|
| entrada ortoéster (equiv) | BF ₃ ·Et ₂ O (equiv) | producto Rto (%) |
| i | 14 (2) | 36a — ^{a)} |
| ii | 8 (1) | 36b 53 ^{b)} |
| iii | 8 (2) | 36b 70 ^{b)} |

^{a)} Mezcla de reacción compleja. ^{b)} Otros compuestos minoritarios fueron aislados, ver parte experimental para detalles

1.3.4 Estudio comparativo de regioselectividad entre MeOEs y NPOEs frente a aceptores dioles monosacáridos

Una de las virtudes de los NPOEs, que los diferencia de otros donadores de glicosilo, consiste en la elevada regioselectividad que exhiben cuando se hacen reaccionar con aceptores que contienen varias funciones hidroxilo.^{71,147a,168} Por ello, se pensó que sería atractivo un estudio análogo de la regioselectividad mostrada por los ortoésteres de metilo. Así, decidimos

¹⁶⁸ Fraser-Reid, B.; Lopez, J. C.; Radhakrishnan, K. V.; Nandakumar, N.; Gomez, A. M.; Uriel, C. *Chem. Commun.* **2002**, 2104–2105

estudiar el comportamiento del ortobenzoato de metilo **8** frente a los dioles derivados de monosacáridos (**45-47**), que ya habían sido evaluados frente al NPOE **10**⁷⁰ (datos incluidos en la *Tabla 1.5* para su comparación). Así, el tratamiento del diol **45**, con **8** a -30 °C, condujo a una mezcla de los dos posibles disacáridos **48** (32%) y **49** (9%), además de al trisacárido **50** (producto de doble glicosidación) (13%) (*Tabla 1.5. entrada i*). Cuando la reacción fue repetida a -50 °C, se observó una mayor regioselectividad, dando una mayor proporción de disacárido **48** (39%) (*entrada ii*). En una reacción análoga, el NPOE **10** (*entrada iii*), se había obtenido un único disacárido, **48**, por glicosidación preferencial sobre el hidroxilo primario, aunque una pequeña proporción de trisacárido **49**, fue también observada.

La glicosidación del 2,6 diol análogo de manosa **46**, con el MeOE **8**, a -30 °C, dio resultados significativamente diferentes (*entrada iv*). Sólo uno de los dos posibles disacáridos fue observado (**51**, 35%), junto a pequeñas trazas del trisacárido **52** (3%).

Cuando la reacción se repitió a -50 °C, se observaron mejores resultados en la formación de **51** (41%), también con trazas del trisacárido **52** (5%) (*entrada v*). La reacción análoga del NPOE **10**, con **46** había sido ensayada con anterioridad,⁷⁰ en presencia de BF₃·Et₂O (0.3 equiv.) y NIS (2.0 equiv.) y había dado como resultado la formación exclusiva del 1,6-disacárido **51** (64%), sin evidencia del trisacárido **52** (*entrada vi*).

Dentro del presente estudio se llevaron a cabo tres experimentos con cantidades variables de NIS (fuente de ión iodonio) y BF₃·Et₂O con el fin de evaluar su influencia en la regioselectividad de la glicosidación del diol **46** con el NPOE **10**. En los dos primeros experimentos (*entradas vii y viii*), se redujo la cantidad de NIS (1.0 equivalente) (comparar con *entrada vi*), mientras que en el tercer experimento, no se empleó cantidad alguna de NIS (*entrada ix*).

Tabla 1.5. Glicosidación regioselectiva de **45-47** con el MeOE **8**, y el NPOE **10** en CH₂Cl₂

| Entrada | Dador | Diol aceptor | Promotor (equiv.) | productos, Rto (%) | | |
|---------|-----------|--------------|--|--------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| i | | | BF ₃ ·Et ₂ O (2.0), -30 °C | | | + Trisacárido 50 (13) |
| ii | 8 | 45 | BF ₃ ·Et ₂ O (2.0), -50 °C | 48 (39) | 49 (8) | 50 (7) |
| iii | | 45 | BF ₃ ·Et ₂ O (0.3), NIS (2.0), -30 °C | 48 (50) | 49 (—) | 50 (10) |
| iv | | | BF ₃ ·Et ₂ O (2.0), -30 °C | | + Trisacárido 52 (3) | |
| v | 8 | 46 | BF ₃ ·Et ₂ O (2.0), -50 °C | 51 (41) | 52 (5) | |
| vi | 10 | 46 | BF ₃ ·Et ₂ O (0.3), NIS (2.0), -30 °C | 51 (64) | 52 (—) | |
| vii | 10 | 46 | BF ₃ ·Et ₂ O (0.3), NIS (1.0), -30 °C | 51 (65) | 52 (7) | |
| viii | 10 | 46 | BF ₃ ·Et ₂ O (2.0), NIS (1.0) -30 °C | 51 (50) | 52 (10) | |
| ix | 10 | 46 | BF ₃ ·Et ₂ O (2.0), No NIS -30 °C | 51 (40) | 52 (6) | |
| x | | | BF ₃ ·Et ₂ O (2.0), -30 °C | | 53 (49) | |
| xi | 8 | 47 | BF ₃ ·Et ₂ O (2.0), -50 °C | 53 (50) | | |
| xii | 10 | 47 | BF ₃ ·Et ₂ O (0.3), NIS (2.0), -30 °C | 53 (43) | | |

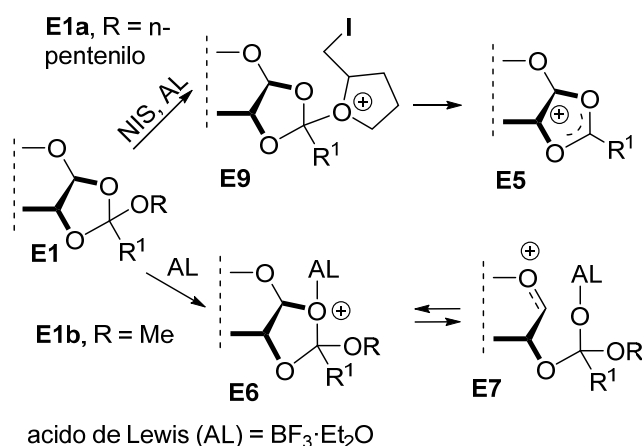
Comparando las *entradas vi* y *ix* de la *Tabla 1.5*, quedó claro entonces el efecto beneficioso de la NIS en la regioselectividad de la glicosidación. Una reducción en la cantidad de NIS empleada en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ de 2.0 a 1.0 equiv. (*entradas vi* y *vii*) produjo ya un descenso significativo en la regioselectividad del proceso, manifestado con la formación del trisacarido **52**. Por otro lado, una mejora en el rendimiento en la formación de **51** se pudo observar en la reacción mediada por NIS (1.0 equiv.), en comparación con la reacción análoga en su ausencia (50% *versus* 40%, *entradas viii* y *ix*). La influencia de la catálisis ácida ejercida por el $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, fue también evaluada (comparar los resultados de las *entradas vii* y *viii*). Una reducción sustancial (de 2.0 a 0.3 equiv.) en la cantidad de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ se tradujo en un aumento del rendimiento en la formación de **51** desde el 50% al 65% (*entradas viii* y *vi*).

La glicosidación del diol **47** con el MeOE **8**, tanto a $-30\text{ }^\circ\text{C}$ como a $-50\text{ }^\circ\text{C}$ (*entradas x* y *xi*), condujo a la formación de un único disacárido **53** (49% y 50% respectivamente), resultante de la glicosidación del hidroxilo primario. Un comportamiento similar había sido observado cuando se había hecho reaccionar el mismo diol **47** con el NPOE **10**,⁷⁰ dando lugar a la formación del disacárido **53** con un 43% de rendimiento (*entrada xii*).

1.3.5 Racionalización de la discriminación regioselectiva observada de MeOEs frente NPOEs

A la vista de las diferencias en regioselectividad observadas en la reacción de glicosidación con los ortoésteres de metilo **8** y pentenilo **10**, frente a los mismos dioles, se propuso que éstas podrían deberse a diferentes mecanismos de activación de NPOEs y MeOEs, que se muestran en el *Esquema 1.24*.

Se propuso que la activación del NPOE **E1a**, (**R** = *n*-pentenilo, *Esquema 1.24*), se producía de forma remota por ataque del ión iodonio al doble enlace terminal del grupo *n*-pentenilo, que era transmitida al residuo **OR** (**R** = *n*-pentenilo), para dar lugar a la formación del ión furanilio **E9**, que evolucionaría posteriormente al ión dioxolenio **E5**¹⁶⁶ y que sería el que experimentaría el ataque nucleófilo



Esquema 1.24. Intermedios de reacción propuestos para NPOEs (**E1a**, R = *n*-pentenilo), y MeOEs (**E1b**, R = Me), bajo activación con NIS/ $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ó $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.

Por otro lado, propusimos que la activación ácida del MeOE **E1b** (R = *metilo*, Esquema 1.24), con el acido de Lewis (AL) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, tendría lugar preferentemente en el oxígeno glicosídico (O-1), conduciendo al ión **E6**, en equilibrio con el ión oxocarbenio **E7**, en el que la estructura alcoxi (R = *metilo*) está todavía unida al remanente de la especie donadora. Los dos intermedios catiónicos, **E5** y **E7**, deberían mostrar diferentes regioselectividades hacia los hidroxilos del aceptor, siendo de ellos, el ión dioxolenio **E5** más demandante regioquímicamente,¹⁶⁹ y el que daría los mejores resultados en términos de regioselectividad.

Algunos de los experimentos mostrados en la *Tabla 1.5*, estarían de acuerdo con esta hipótesis. La activación del NPOE **10** frente al diol **46** con NIS/ $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, condujo únicamente al disacárido **51** (64%, *Tabla 1.5*, entrada vi). Sin embargo, la reacción análoga de **10** frente a **46**, bajo activación con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (sin NIS), dio lugar a una mezcla de **51** (40%) y **52** (6 %) (*Tabla 1.5*, entrada ix). Esta ultima distribución de productos fue también obtenida con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ en la glicosidación del diol **46** con el MeOE **8** (**51** (41%); **52** (5%), *Tabla 1.5*, entrada v).

¹⁶⁹ Para una visión general del mecanismo de la O-glicosidación, ver: Mydock, L. K.; Demchenko, A. V. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 497–510

1.4 CONCLUSIONES

- Algunos derivados de 1,2-metil ortobenzoatos y ortoacetatos reaccionan en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ para dar lugar a la formación de **1 α ,1' β disacáridos** de forma **completamente estereoselectiva**.
- Se propone un mecanismo de reacción para la formación de estos productos, en el cual un ortoéster cíclico actúa como nucleófilo y explica la estereoquímica β de uno de los enlaces creados. La coordinación del 1,2-ortoéster con el ácido de Lewis que tenga lugar preferentemente en la posición **O-1** (ver **E6**, *Esquema 1.22*), en lugar de en el **OR** exocíclico (ver **E4**, *Esquema 1.22*), podría explicar este resultado.
- Se ha comprobado que los 1,2- metil-ortoacetatos y ortobenzoatos derivados de manosa son **dadores de glicosilo útiles** en protocolos de activación con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.
- La reacción de glicosidación de MeOEs tiene lugar empleando cantidades estequiométricas de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (pueden emplearse dos o tres equivalentes sin hallar diferencia significativa).
- Los MeOEs pueden ser empleados en acoplamientos regioselectivos habiendo mostrado resultados similares a los obtenidos con NPOEs, si bien en general los NPOEs son reactivos glicosidantes más regioselectivos.
- La diferencia en la regioselectividad observada puede ser explicada en base a las diferentes especies catiónicas implicadas tras la activación para MeOEs (en O-1) y para NPOEs (activación remota quimioselectiva en el residuo de 4-*n*-pentenilo).
- En comparación con NPOEs, los MeOEs tienen la ventaja asociada del bajo coste del metanol, (en relación con el del alcohol 4-*n*-pentenílico), y una mayor facilidad en su preparación ya que no requiere la utilización de lutidina, que se puede reemplazar por bicarbonato sódico (NaHCO_3).

CAPITULO 2

Síntesis de fluoruros de glicosilo a partir de 1.2-ortoésteres.

2.1 INTRODUCCIÓN

2.1.1. Fluoruros de glicosilo como donadores en reacciones de glicosidación

La introducción de un átomo de flúor o un grupo fluorado en moléculas orgánicas cambia las propiedades físicas, químicas y fisiológicas de las moléculas derivadas, debido a la gran estabilidad del enlace C-F, y a la lipofilia de la estructura fluorada.¹⁷⁰ La presencia de un átomo de flúor en posición adyacente a la posición anomérica (C-2) en glicósidos, refuerza el enlace glicósídico, enaltecendo el valor terapéutico de los fármacos basados en la combinación azúcar-nucleósido.¹⁷¹ Además de estas propiedades, la introducción de un átomo de flúor en la posición anomérica de un glicósido, genera una importante clase de dador de glicosilo, denominado fluoruro de glicosilo.

Los **fluoruros de glicosilo** han sido ampliamente empleados como dadores de glicosilo en la síntesis de sacáridos,^{172,173} y de productos naturales,¹⁷⁴ además de como marcadores de procesos biológicos e inhibidores enzimáticos.¹⁷⁵

Fueron descritos inicialmente en 1981 por Mukaiyama y colaboradores.⁸⁹ y destacan por su estabilidad química y térmica. El valor de energía del enlace C-F en posición anomérica es superior al de los otros halógenos (C-F: 552 kJ mol⁻¹, C-Cl: 397±29 kJ mol⁻¹, C-Br: 280±21 kJ mol⁻¹),¹⁷⁶ lo que les confiere una mayor estabilidad química y térmica.

Existen varios métodos de preparación de fluoruros de glicosilo descritos en la literatura,^{173,176,177} la mayoría de los cuales emplean los hemiacetales libres o los derivados acetilados como materiales de partida. Como fuente de flúor se han empleado HF-Py (50-

¹⁷⁰ a) O'Hagan, D.; Rzepa, H. S. *Chem. Commun.* **1997**, 7, 645–652. b) Dolbier, W. R. *J. Fluorine Chem.* **2005**, 126, 157–163

¹⁷¹ a) Borrachero, P.; Cabrera-Escribano, F.; Carmona, A. T.; Gómez- Guillen, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 2927–2946 b) Namchuk, M. N.; McCarter, J. D.; Becalski, A.; Andrews, T.; Withers, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1270–1277

¹⁷² Shimizu, M.; Togo, H.; Yokoyama, M. *Synthesis* **1998**, 6, 799

¹⁷³ Toshima, K. *Carbohydr. Res.* **2000**, 327, 15-26

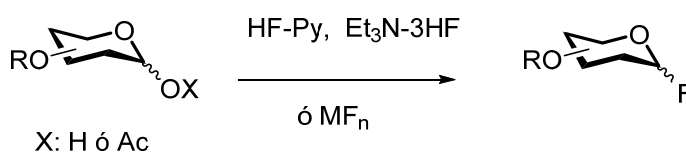
¹⁷⁴ Nicolaou, K. C.; Dolle, R. E.; Papahatjis, D. P.; Randall, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 4189-4192

¹⁷⁵ Ariki M.; Fukui T. *J. Biochem.* **1975**, 78, 1191-1199

¹⁷⁶ Mukaiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5590-5614

¹⁷⁷ Huang, K.T.; Winssinger, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 12, 1887–1890

70%),¹⁷⁸ HF/Ac₂O¹⁷⁹ ó Et₃N-3HF (trietilamina tris (hidrofluoruro)),¹⁸⁰ y alternativamente, se han empleado fluoruros metálicos como el fluoruro de plata (AgF)¹⁸¹ o el fluoruro de zinc (ZnF₂).¹⁸²



Esquema 2.1. Síntesis de fluoruros de glicosilo con HF-Py, HF/Ac₂O, Et₃N-3HF ó fluoruros metálicos

Otros agentes fluorantes más habituales son el trifluoruro de dietilaminosulfuro (DAST)¹⁸³ y el Selectfluor [(1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniobiciclo-[2.2.2]-octano bis(tetrafluoroborato)] (Esquema 2.2).

DAST es probablemente el reactivo más extendido y utilizado para la preparación de fluoruros de glicosilo a partir de hemiacetales, ya que transcurre con rendimientos excelentes.¹⁸⁴ Wong propuso como alternativa más económica y de manejo más fácil el uso del sistema Selectfluor/Sulfuro de dimetilo (SMe₂).¹⁸⁵

¹⁷⁸ M. Hayashi, S. Hashimoto, R. Noyori, *Chem. Lett.* **1984**, 1747–1750.

¹⁷⁹ R. Miethchen, T. Gabriel, G. Kolp, *Synthesis*, **1991**, 885–888.

¹⁸⁰ R. Miethchen, G. Kolp, *J. Fluorine Chem.*, **1993**, 60, 49–55

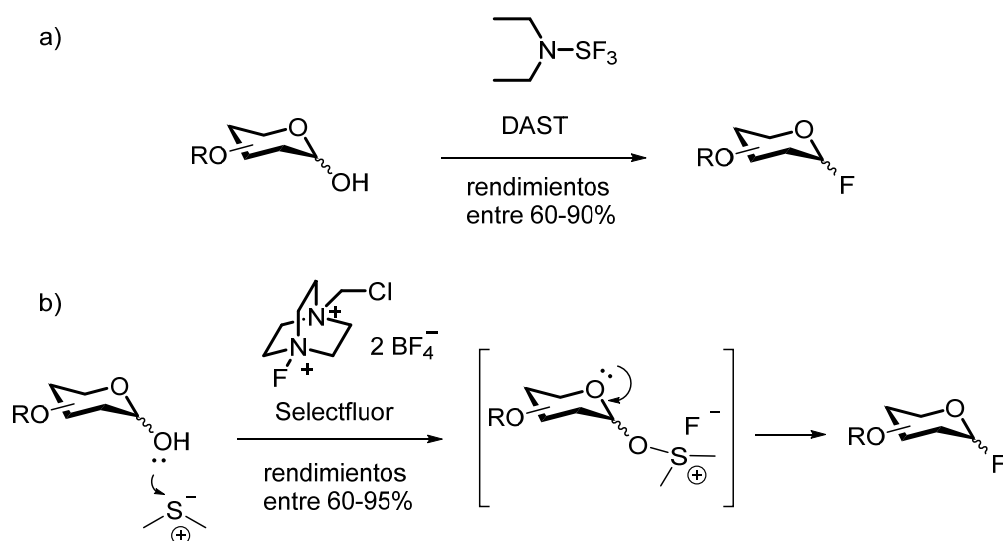
¹⁸¹ Teichmann, M.; Descotes, G.; Lafont, D. *Synthesis*, **1993**, 889–894

¹⁸² Goggin K.D.; Lambert, J.F.; Walinsky, S.W. *Synlett*, **1994**, 162–164

¹⁸³ Yokoyama, M. *Carbohydr. Res.* **2000**, 327, 5–14

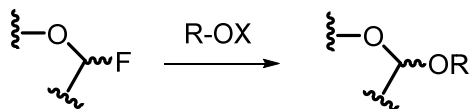
¹⁸⁴ Rosenbrook Jr., W.; Riley, D.A.; Lartey, P.A. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3–4

¹⁸⁵ Burkart, M.D.; Zhang, Z.; Hung, S.-C.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 11743–11746



Esquema 2.2. Síntesis de fluoruros de glicosilo con DAST, y con Selectfluor

Mukaiyama describió el primer uso de fluoruros de glicosilo como dadores en reacciones de glicosidación,⁸⁹ empleando como promotor fluorofílico el sistema $\text{SnCl}_2\text{-AgClO}_4$, y desde entonces han aparecido un gran número de promotores para la activación de fluoruros de glicosilo en reacciones de O-glicosidación, y algunos de los más representativos se recogen en la *Tabla 2.1*.¹⁷³

Tabla 2.1. Promotores para la O-glicosidación de fluoruros de glicosilo.

| Promotor | X | Ref. | Promotor | X | Ref. |
|--|-----|------|--|-----|------|
| SnCl ₂ -AgClO ₄ | H | 89 | Cp ₂ HfCl ₂ -AgOTf | H | 186 |
| SnCl ₂ -TrClO ₄ | H | 187 | Bu ₂ Sn(ClO ₄) ₂ | H | 188 |
| SnCl ₂ -AgOTf | H | 189 | Me ₂ GaCl | H | 190 |
| TMSOTf (cat.) | TMS | 191 | Tf ₂ O | H | 192 |
| SiF ₄ (cat) | H | 191 | LiClO ₄ | H | 193 |
| BF ₃ ·Et ₂ O | H | 194 | Yb(OTf) ₃ | H | 195 |
| TiF ₄ | H | 196 | La(ClO ₄) ₃ ·n H ₂ O (cat.) | TMS | 197 |
| SnF ₄ | H | 196 | La(ClO ₄) ₃ ·n H ₂ O-Sn(OTf) ₂ (cat.) | H | 198 |
| Cp ₂ MCl ₂ -AgClO ₄ (M = Zr ó Hf) | H | 199 | SO ₄ /ZrO ₂ | H | 200 |
| Cp ₂ ZrCl ₂ -AgBF ₄ | H | 201 | Montmorillonita K-10 | H | 200 |

¹⁸⁶ a) Nicolaou, K.C.; Caulfield, T.J.; Kataoka, H.; Stylianides, N.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3693–3695

b) Nicolaou, K.C. Hummel, C.W. Iwabuchi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 3126–3128

¹⁸⁷ Mukaiyama, T.; Hashimoto, Y.; Shoda, S. *Chem. Lett.* **1983**, 935–938

¹⁸⁸ Maeta, H.; Matsumoto, T.; Suzuki, K. *Carbohydr. Res.* **1993**, 249, 49–56

¹⁸⁹ a) Ogawa, T.; Takahashi, Y. *Carbohydr. Res.* **1985**, 138, C5–C9 b) Takahashi, Y.; Ogawa, T. *Carbohydr. Res.* **1987**, 164, 277–296

¹⁹⁰ Kobayashi, S.; Koide, K.; Ohno, M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2435–2438

¹⁹¹ Hashimoto, S.; Hayashi, M.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 1379–1382

¹⁹² a) Wessel, H.P. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6863–6866 b) Wessel, H.P.; Ruiz, N. *J. Carbohydr. Chem.* **1991**, 10, 901–910

¹⁹³ a) Böhm, G.; Waldmann, H.; *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3843–3846 b) Böhm, G.; Waldmann, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1996**, 613–619 c) Böhm, G.; Waldmann, H.; *Liebigs Ann. Chem.* **1996**, 621–625

¹⁹⁴ a) Nicolaou, K.C.; Chucholowski, A.; Dolle, R.E.; Randall, J.L.; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 1155–1156

b) Kunz, H. Sager, W. *Hel. Chim. Acta* **1985**, 68, 283–287 c) Kunz, H. Waldmann, H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 638–640 d) Vozny, Y.V.; Galoyan, A.A.; Chizhov, O.S. *Bioorg. Khim.* **1985**, 11, 276–278

¹⁹⁵ Hosono, S.; Kim, W.-S.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4–5

¹⁹⁶ a) Kreuzer, M.; Thiem, J. *Carbohydr. Res.* **1986**, 149, 347–361 b) Jünemann, J. Lundt, I. Thiem, J. *Liebigs Ann. Chem.* **1991**, 759–764

¹⁹⁷ Kim, W.-S.; Hosono, S.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4443–4446

¹⁹⁸ Kim, W.-S.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7797–7800

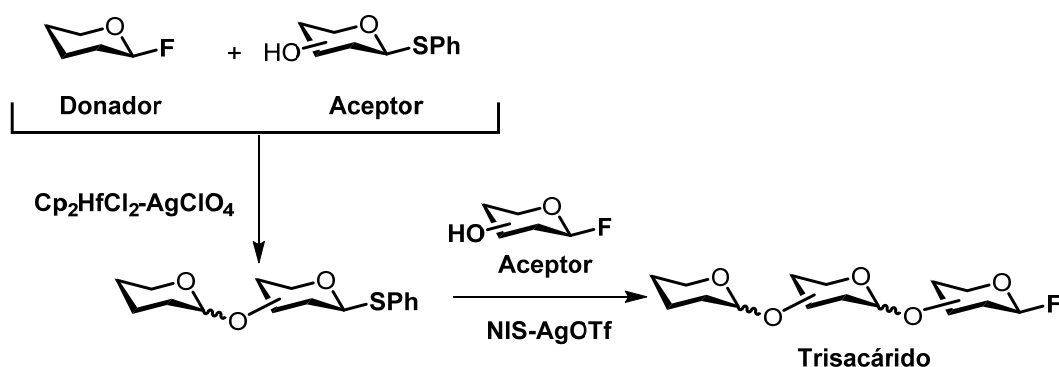
¹⁹⁹ a) Matsumoto, T.; Maeta, H.; Suzuki, K.; Tsuchihashi, G. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3567–3570 b) Suzuki, K.; Maeta, H. Matsumoto, T. Tsuchihashi, G. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3571–3573 c) Matsumoto, T. Maeta, H. Suzuki, K. Tsuchihashi, G. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3575–3578 d) Matsumoto, T. Katsuki, M. Suzuki, K. *Chem. Lett.* **1989**, 437–440

²⁰⁰ Toshima, K. Kasumi, K. Matsumura, S. *Synlett* **1998**, 643–645

²⁰¹ Suzuki, K. Maeta, H. Suzuki, T. Matsumoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6879–6882

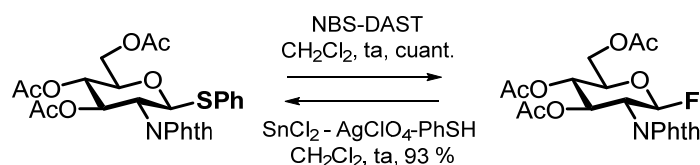
2.1.2. Interconversión entre dadores de glicosilo y transformaciones de NPGs, NPOEs y tioglicósidos en fluoruros de glicosilo.

En el trabajo original del grupo de Ogawa,^{74a} donde se definía el concepto de glicosidación ortogonal, se escogieron como dadores de glicosilo, tiofenilglicósidos y fluoruros de glicosilo. Estos podían ser activados selectivamente con NIS-AgOTf^{33a} y $\text{Cp}_2\text{HfCl}_2\text{-AgClO}_4$,⁸⁹ respectivamente. En esta estrategia los fluoruros de glicosilo podían ser activados como dadores de glicosilo, ó alternativamente empleados como aceptores en estrategias de activación selectiva (*Esquema 2.3*).



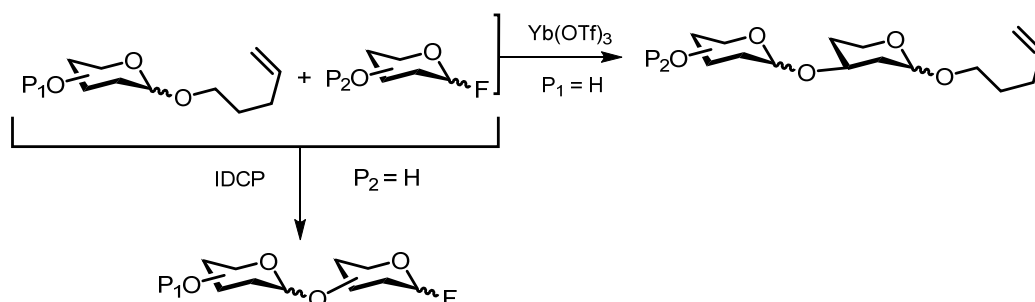
Esquema 2.3. Estrategia de glicosidación ortogonal

El empleo de esta estrategia en procesos iterativos se facilita si además se dispone de reacciones que permitan la interconversión entre los dos donadores de glicosilo. Ogawa y colaboradores emplearon las condiciones descritas por Nicolaou para la conversión de tioglicósidos en los correspondientes fluoruros (con NBS-DAST),¹⁷⁴ y las condiciones de Mukaiyama ($\text{SnCl}_2/\text{AgClO}_4$)⁸⁹ en presencia de tiofenol, para efectuar la transformación inversa (*Esquema 2.4*).



Esquema 2.4. Interconversión entre donadores de glicosilo

En este contexto, en un trabajo previo de nuestro grupo de investigación^{147b} se había descrito la semi-ortogonalidad de glicósidos de *n*-pentenilo y fluoruros de glicosilo. Para la activación selectiva de los fluoruros se seleccionó como promotor $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ que no reacciona con NPGs²⁰² y es muy eficiente en la activación de fluoruros.¹⁹⁵ Por el contrario, IDCP^{65b, 203} actuaba como promotor selectivo de glicósidos de pentenilo (*Esquema 2.5*). A la vista de estos resultados, se demostró que NPGs y fluoruros de glicosilo constituyen un par semiortogonal de dadores de glicosilo.^{147b,149}



Esquema 2.5. Glicosidación ortogonal entre glicósidos de *n*-pentenilo y fluoruros de glicosilo.

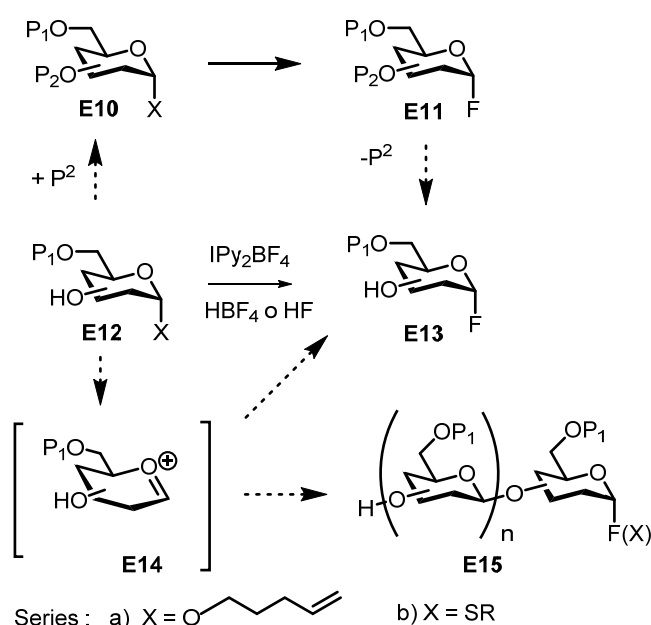
En el mismo estudio se describió el empleo de tetrafluoroborato de bis (piridina) iodonio (I) (Ipy_2BF_4),²⁰⁴ para la transformación de NPG's y NPOE's en fluoruros de glicosilo. Este reactivo se emplea en combinación con el ácido tetrafluorobórico (HBF_4), ya que habitualmente

^{202a)} Jayaprakash, K. N.; Radhakrishnan, K. V.; Fraser-Reid, B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6953-6955 b) Jayaprakash, K. N.; Fraser-Reid, B. *Synlett* **2004**, 301-305

²⁰³ Lemieux, R. U.; Morgan, A. R. *Can. J. Chem.* **1965**, 43, 2190-2197

²⁰⁴ Barluenga, J.; González, J. M.; Campos, P. J.; Asensio, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 319-320

se requiere un ácido que neutralice el exceso de moléculas de piridina derivadas de IPy_2BF_4 , evitando así la incorporación de la propia piridina como nucleófilo.²⁰⁵ IPy_2BF_4 es un reactivo estable que actúa, por un lado como fuente de ión iodonio electrófilo (activando el grupo saliente de **E12a** ó **E12** a **E14**) y por otro como fuente de fluoruro nucleófilo (reaccionando con el ión oxocarbenio en posición anomérica, de **E14** a **E13**), pudiendo ser entonces considerado como un equivalente sintético de fluoruro de iodo²⁰⁶ (*Esquema 2.6*).



Esquema 2.6. Transformaciones de glicósidos de *n*-pentenilo y tioglicósidos en fluoruros de glicosilo

En un trabajo relacionado, Huang y Wissinger probaron que la activación de tioglicósidos con IPy_2BF_4 , permite la transformación de éstos en fluoruros de glicosilo, así como su glicosidación frente a diversos aceptores, dependiendo de las condiciones de reacción empleadas.¹⁷⁷

²⁰⁵ Barluenga, J. *Pure Appl. Chem.* **1999**, 71, 431-436

²⁰⁶ Barluenga, J.; Campos, P. J.; González, J. M.; Suárez, J. L. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2234-2237

Más recientemente nuestro grupo ha desarrollado diferentes métodos para la transformación de glicósidos de *n*-pentenilo^{88a,121} y tioglicósidos^{45e,207} parcialmente desprotegidos en fluoruros de glicosilo,¹⁷³ mediante el empleo de las combinaciones de reactivos IPy₂BF₄²⁰⁸/HF-piridina,²⁰⁹ ó *N*-iodosucinimida/HF-piridina.²¹⁰ Este método permite emplear sustratos parcialmente desprotegidos y así ahorrar etapas adicionales de protección y desprotección de las funciones hidroxilo. De forma análoga, también se describió en nuestro grupo²¹¹ la transformación de tioglicósidos en fluoruros de glicosilo empleando el sistema NIS/Et₃N·3HF.

²⁰⁷ Oscarson, S. en *Carbohydrates in Chemistry and Biology*; Eds. Ernst, B.; Hart, G. W.; Sinaÿ, P.; Wiley-VCH: Weinheim; Vol. 1, pp 93–116; **2000**

²⁰⁸ Tetrafluoroborato de bis(piridina)yodonio (I): ver en : Barluenga, J.; González, J. M.; Campos, P. J.; Asensio, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 319–320

²⁰⁹ López, J. C.; Bernal-Albert, P.; Uriel, C.; Valverde, S.; Gómez, A. M. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 10268–10271

²¹⁰ López, J. C.; Bernal-Albert, P.; Uriel, C.; Gómez, A. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5037–5041

²¹¹ El complejo Et₃N·3HF ha sido empleado como fuente de fluoruro en la preparación de fluoruros de glicosilo: a) Miethchen R., Kolp, G. *J. Fluorine Chem.* **1993**, 60, 49–55, b) McClinton, M. A. *Aldrichim. Acta* **1995**, 28, 31–35

2. 2. OBJETIVOS

Teniendo en cuenta estos antecedentes, y dada la importancia de los fluoruros de glicosilo como dadores en la reacción de glicosidación, nos planteamos si sería posible su síntesis empleando como sustratos de partida 1,2-ortoésteres de alquilo.

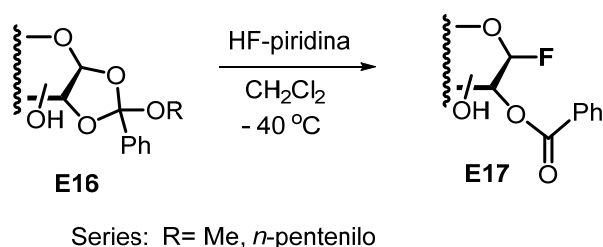
Por otro lado, y dado el interés creciente en estructuras de valor biológico que poseen residuos de furanosa,¹⁵¹ y los pocos precedentes que existían en la literatura, decidimos extender nuestros estudios en serie piranosa, a residuos de *arabino-* y *ribo-*furanosa. Así, en este capítulo, nos propusimos como objetivos concretos:

- Evaluar la utilidad del complejo HF-piridina, como reactivo para llevar a cabo la transformación de 1,2-ortoésteres de alquilo en fluoruros de glicosilo.
- Valorar la versatilidad y compatibilidad de esta transformación con la presencia de distintos grupos protectores, y especialmente comprobar si esta reacción se puede realizar en presencia de funciones hidroxilos libres en los ortoésteres de partida.
- Analizar la potencial aplicación de esta transformación en el diseño de nuevas estrategias ortogonales y bi-direccionales.
- Encontrar condiciones de reacción compatibles con el empleo de furanosas. En general los donadores de furanosilo presentan una menor estabilidad termodinámica y que son mucho más reactivos que los correspondientes donadores de piranosilo.²¹²

²¹² Collins, P. M., Ferrier, R. J., en *Monosaccharides: Their Chemistry and their roles in Natural Products*; Eds. John Wiley & Sons; New York, **1995**

2.3 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Dados los precedentes del grupo previamente comentados, se planteó emplear el complejo HF/piridina para la transformación de 1,2 ortoésteres de alquilo de furanosa y piranosa **E16** en fluoruros de glicosilo **E17** (*Esquema 2.7*). Para el éxito de esta reacción, el reactivo HF/piridina debía permitir la activación de los ortoésteres sin facilitar la transposición al correspondiente glicósido y además actuar como fuente de flúor nucleofílico.

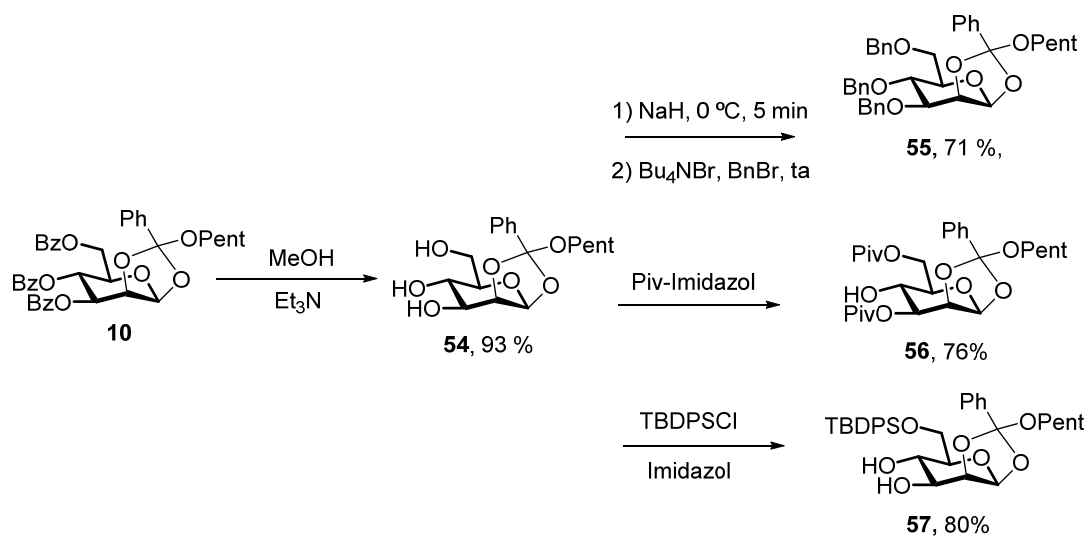


Esquema 2.7. Transformación de 1,2-ortoésteres en fluoruros de glicosilo

2.3.1. Derivatización de 1,2-ortoésteres de piranosa.

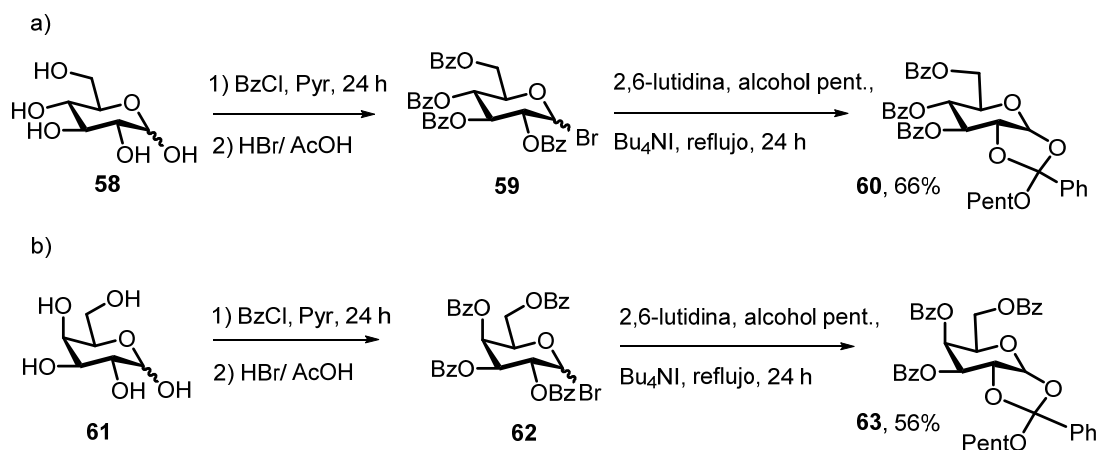
Como consecuencia de los estudios previos realizados en el capítulo anterior con alquil OE derivados de manosa, disponemos ya de una serie de OE de pentenilo, alilo y metilo, con grupos protectores de tipo acilo y bencilo (**8**, **9**, **10** y **12**). Sin embargo, con el fin de disponer de una mayor variedad de sustratos con diferentes estereoquímicas y grupos protectores, decidimos proceder a la preparación de nuevos derivados que serían ensayados como materiales de partida para su conversión en fluoruros de glicosilo.

Así, el NPOE **10** fue desbenzoidado por calefacción con Et₃N y MeOH para originar el triol **54** (93%). La bencilación del mismo, de acuerdo con las condiciones habituales,^{133b} originó el derivado tribencilado **55** (71%). Alternativamente, la pivaloilación del triol **54** con pivaloilimidazol originó el derivado **56** con un 76% de rendimiento. Por último, la sililación del triol, con cloruro de *tert*-butildifenilsililo e imidazol condujo al OE sililado **57** (80%) (*Esquema 2.8*).



Esquema 2.8. Derivatización del 1,2-ortoéster de piranosa **10**

Asimismo, y con el fin de estudiar la aplicabilidad del método a carbohidratos con diferente estereoquímica, fueron preparados los ortoésteres de glucosa **60** y galactosa **63** de acuerdo con el método descrito en la literatura (*Esquema 2.9*).

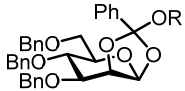
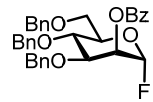
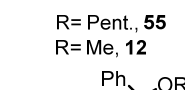
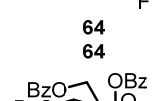
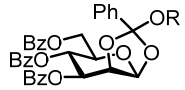
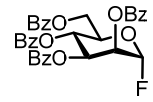
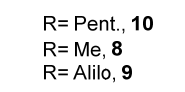
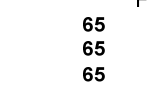
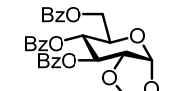
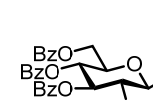
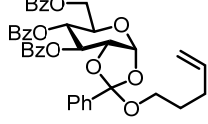
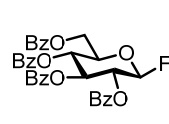
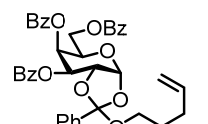
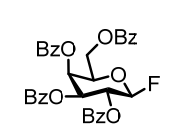
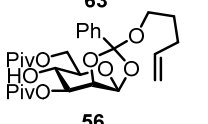
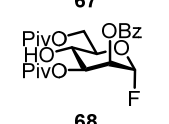
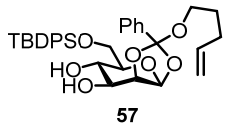
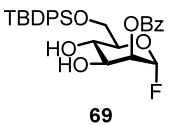
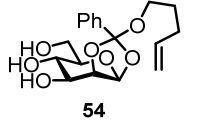
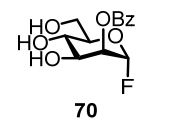


Esquema 2.9 Síntesis de los 1,2-ortoésteres **60** y **63** con 2,6-lutidina, y 2 equiv. de alcohol pentenílico.

2.3.2. Transformación de 1,2-ortoésteres de piranosa en fluoruros de glicosilo

Con estos sustratos en mano, procedimos a ensayar su reactividad con HF-Pyr (20 equiv.) a -40 °C empleando como disolvente CH₂Cl₂. Los resultados obtenidos se encuentran recogidos en la *Tabla 2.2* y según queda reflejado, la reacción transcurre en todos los casos con excelentes rendimientos.

Tabla 2.2. Reacción de 1,2-ortoésteres de piranosa con HF-piridina (20 equiv.) en CH₂Cl₂ a -40 °C.

| Entrada | Sustrato | Producto | Rendimiento (%) |
|---------|--|--|-----------------|
| i |  R= Pent., 55 |  64 | 80 |
| ii |  R= Me, 12 |  64 | 100 |
| iii |  R= Pent., 10 |  65 | 93 |
| iv |  R= Me, 8 |  65 | 91 |
| v |  R= Alilo, 9 |  65 | 84 |
| vi |  60 |  66 | 94 |
| vii |  63 |  67 | 92 |
| viii |  56 |  68 | 93 |
| ix |  57 |  69 | 88 |
| x |  54 |  70 | 83 |

Además, la reacción demostró ser compatible con la presencia de grupos hidroxilo libres tanto primarios como secundarios en el 1,2-ortoéster empleado como material de partida (*Tabla 2.2. entradas viii, ix y x*). Es de destacar el excelente rendimiento obtenido para el silil éter **69**, lo que nos demuestra que la formación del fluoruro de glicosilo no compite con la desililación mediada por HF-piridina (*entrada ix*). Finalmente, hay que comentar que, aunque la mayoría de las transformaciones descritas en la *Tabla 2.2* fueron llevadas a cabo sobre ortoésteres de manosa, los 1,2-ortoésteres derivados de glucosa (**60**→**66**) y galactosa (**63**→**67**) también conducen a los fluoruros de glicosilo con buenos rendimientos (*entradas vi y vii*, respectivamente).

Por tanto, podemos concluir que para todas las estereoquímicas, y grupos protectores empleados, el tratamiento de OE de alquilo (metilo, alilo ó pentenilo) con HF-Pyr es un excelente método para la preparación de fluoruros de piranosilo.

2.3.3 Síntesis de 1,2-ortoésteres de furanosas

A la vista del éxito de la reacción anterior, decidimos evaluar si sería compatible y aplicable a furanosas, que como ya se ha comentado son mucho más reactivas y han sido mucho menos estudiadas.

En primer lugar se emplearon las pentosas de configuración *ribo* y *arabino*. La elección de estas configuraciones se debió por una parte a la importancia biológica de las arabinofuranosas^{213,214} y por otra a la facilidad con que estas pentosas originan estructuras de furanosa en su reacción de glicosidación de Fischer¹²⁵ con metanol. Además, Lu y Fraser-Reid²¹⁵ ya habían descrito y puesto a punto la preparación del ortoéster de pentenilo de arabinosa **75** (*Esquema 2.10*).

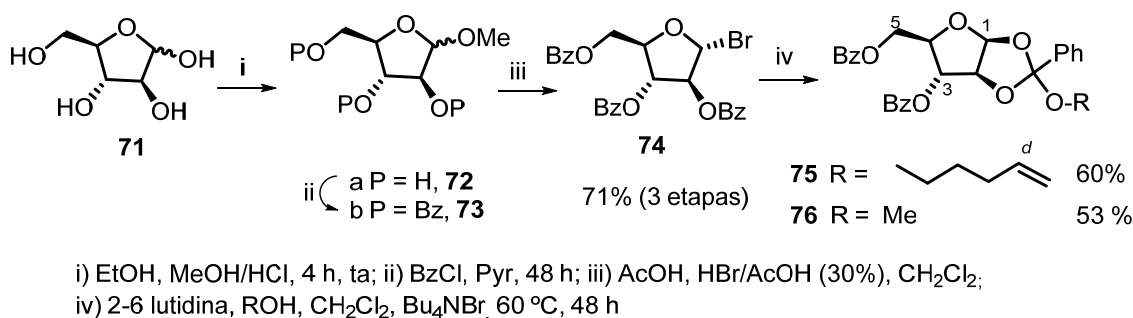
²¹³ Macho, V. ; Acklin, W.;Hildenbrand, C.; Weibel, F. ; Arigoni, D. *Experientia* **1983**, 39, 343-347

²¹⁴ Ver por ejemplo: Kordulakova, J.; Gilleron, M.; Puzo, G.; Brennan, P.J.; Gicquel, B.; Mikusova, K.; Jackson, M. J. *Biol. Chem* **2003**, 278, 36285-36295

²¹⁵ Lu, J.; Fraser-Reid, B. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3051-3054

Es importante tener en cuenta que para la preparación de los OEs la serie furanosa no es aplicable la misma secuencia de reacciones de la serie piranosa²¹⁶. La razón de este hecho es que las furanosas son los productos de control cinético, mientras que las correspondientes formas piranosídicas son los productos mayoritarios en condiciones de control termodinámico, y hay que escoger condiciones que garanticen la formación del tamaño del anillo adecuado. En este caso lo lograremos, sintetizando los glicósidos de metilo en condiciones de control cinético.

Así, como puede observarse en el *Esquema 2.10*, la reacción de glicosidación de Fischer de D-arabinosa **71** con metanol (MeOH), a tiempos cortos de reacción, originó los glicósidos de metilo **72** como una mezcla aproximadamente 1:1 de los dos anómeros. La benzoilación de esta mezcla de anómeros, generó los correspondientes tribenzoatos **73**, que pudieron ser purificados por cromatografía en columna. Sobre estos derivados, se llevó a cabo la bromación con HBr/AcOH, siguiendo el procedimiento descrito por Ness y Fletcher²¹⁷ obteniéndose el derivado bromado de arabinofuranosa **74** como un único anómero α , que es empleado directamente en la etapa de formación de los ortoésteres **75** y **76**. El tratamiento del derivado bromado **74** con 2,6-lutidina, bromuro de tetrabutilamonio (Bu₄NBr) y el correspondiente alcohol (metanol o alcohol pentenílico) proporcionó los ortoésteres deseados **75** y **76** (*Esquema 2.10*).



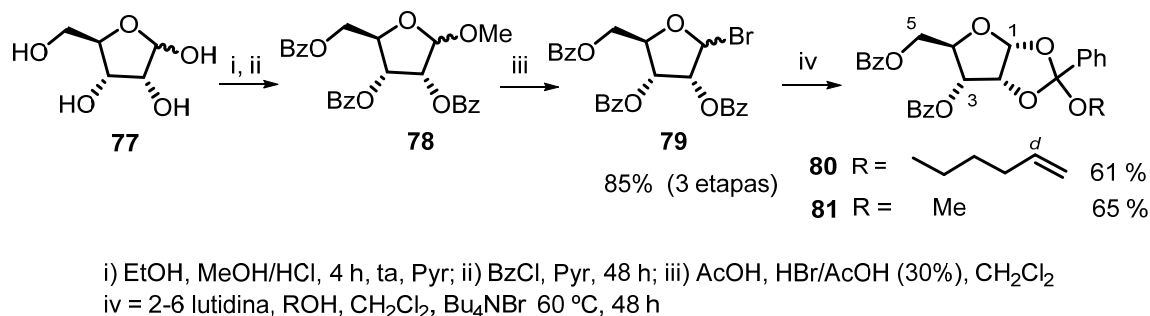
Esquema 2.10. Formación de 1,2-ortoésteres benzoilados de D-arabinosa **75** y **76**

²¹⁶ Arasappan, A.; Fraser-Reid, B. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7967–7971

²¹⁷ Ness, R.K.; Fletcher, H. G. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 2007–2010

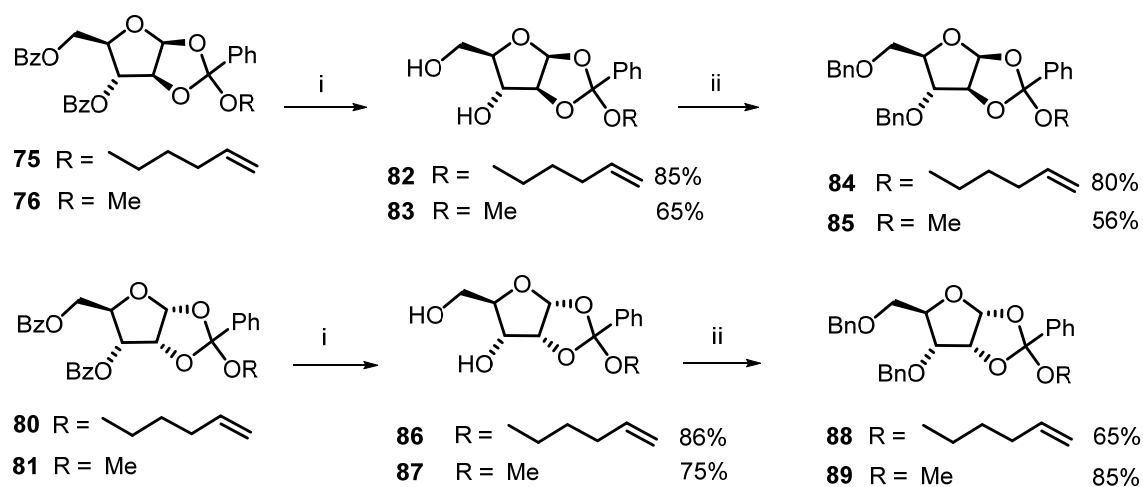
Los datos espectroscópicos observados estaban de acuerdo con las estructuras propuestas. Por ejemplo, en el caso del ortoéster **75**, se observa en su espectro de ^1H RMN una señal multiplete a 5.76 ppm, característica del protón olefínico de la cadena del pentenilo (H_d), y una señal doblete a 6.34 ppm, con $J = 4.2$ Hz, que corresponde a H-1 del protón anomérico del anillo de furanosa. En el espectro de ^{13}C RMN, se observan dos señales con desplazamiento a 166.1 y 165.5 ppm, que son características de los grupos carbonilo de los ésteres en O-3 y O-5. Asimismo, los espectros de masas obtenidos para **75** y **76** estaban de acuerdo con las estructuras propuestas.

Para la preparación de los ortoésteres de la serie ribosa, se lleva a cabo una metodología análoga a la comentada para la serie arabinosa. La glicosidación de Fischer de D-ribosa **77** (*Esquema 2.11*), y posterior benzoilación, condujo al producto perbenzoilado **78**. La bromación de **78** permitió obtener el derivado **79**, que, de nuevo sin purificación, fue transformado en los correspondientes ortoésteres de pentenilo y metilo, **80** y **81**, respectivamente.



Esquema 2.11. Formación de 1,2-ortoésteres benzoilados de D-ribosa **80** y **81**

Una vez sintetizados los correspondientes 1,2-furanosil ortoésteres benzoilados, se procedió de forma análoga al caso de 1,2-ortoésteres de piranosa con su derivatización. La desbenzoilación de los ortoésteres de arabinosa **75** y **76** por tratamiento con MeOH y Et_3N , a reflujo durante una noche, condujo con buenos rendimientos a los dioles **82** y **83**, respectivamente. El empleo de estas mismas condiciones con los ortoésteres de la serie ribosa **80** y **81**, nos permitió preparar los ortoésteres desprotegidos **86** y **87** (*Esquema 2.12*).



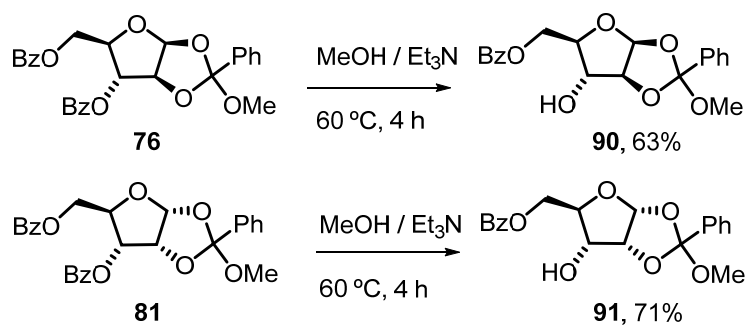
i) MeOH / Et₃N, 60 °C, 24 h, ii) NaH (3 equiv.), BnBr (2.3 equiv.), Bu₄NBr, ta, 24 h

Esquema 2.12. Desprotección-bencilación de los ortoésteres benzoilados derivados de arabinosa **75-76** y ribosa **80-81**.

La combinación MeOH/Et₃N como método de desbenzoilación fue elegida por la sensibilidad al medio ácido de los 1,2-ortoésteres derivados de furanosa. De hecho el empleo del sistema MeONa/MeOH, seguido de tratamiento con resina ácida (IR-120) había conducido en algunos casos al reordenamiento de los ortoésteres a los correspondientes glicósidos.

A continuación, los dioles **82-83** y **86-87** se bencilaron, en las condiciones habituales de eterificación (NaH, BnBr), para obtener los ortoésteres bencilados **84-85** y **88-89** de ambas series (*Esquema 2.12*).

La preparación de ortoésteres desprotegidos en O-3 (*Esquema 2.13*) se pudo llevar a cabo gracias a la observación de que si la reacción de saponificación (MeOH/Et₃N, reflujo) de los ortoésteres se detenía tras 4 h, en lugar de 24 h, era posible aislar los monobenzoatos de metilo **90** y **91** con un rendimiento del 63% y 71%, respectivamente.



Esquema 2.13. Formación de los 1,2-ortoésteres desprotegidos en O-3 de arabinosa **90** y ribosa **91**

2.3.4. Transformación de 1,2-ortoésteres de furanosa en fluoruros de furanosilo.

En primer lugar se evaluaron las transformaciones llevadas a cabo con HF-piridina sobre los 1,2 ortoésteres de ribosa **89** y **88**. Las reacciones se llevaron a cabo a -40 °C en CH₂Cl₂ y se completaron en tan solo 5-10 min. (Tabla 2.3)

Tabla 2.3. Transformaciones de 1,2-ortoésteres de ribosa a -40 °C con HF-piridina.²¹⁸

| Entrada | Sustrato | HF-pir (equiv.) | Productos | Rendimiento para 92 (%) |
|---------|-----------|-----------------|-----------|--------------------------------|
| i | | 10 | + | 42 ^{a)} 24% |
| ii | 89 | 20 | 92 | 72 ^{b)} |
| iii | 89 | 40 | 92 | 100 ^{b)} |
| iv | | 40 | 92 | 82 ^{b)} |

a) Adición del complejo HF-piridina sobre una solución de **89** en CH₂Cl₂

b) Adición de **88** ó **89** a una solución de HF-piridina en CH₂Cl₂ previamente enfriada

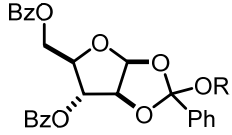
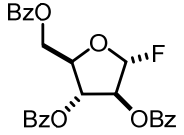
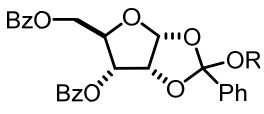
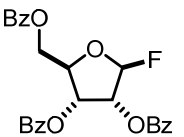
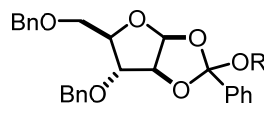
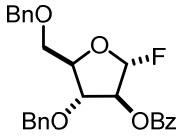
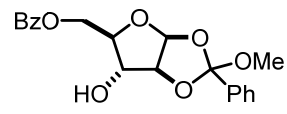
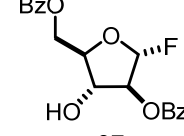
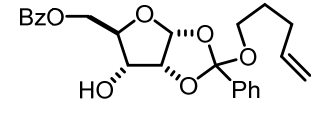
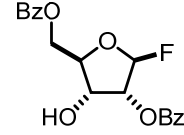
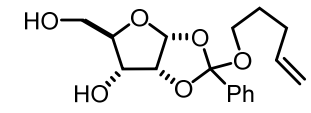
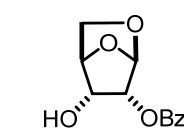
²¹⁸ Fraser-Reid, B.; López, J.C.; Bernal-Albert, P.; Gómez, A.M.; Uriel, C.; Ventura, J. *Can. J. Chem.* **2013**, *91*, 51-65

Pudimos comprobar que era crucial que una solución del 1,2-OE de furanosilo fuese adicionada sobre la mezcla HF-Piridina en CH_2Cl_2 (*Tabla 2.3, entradas ii, iii, iv*). En el caso contrario (adición de HF-Piridina sobre el 1,2-ortoéster) se obtenía una cantidad considerable de alquil glicósido **93**, por reordenamiento en medio ácido (*entrada i*). Por otro lado, el empleo de 40 equiv. de HF-Piridina condujo a rendimientos optimizados de los correspondientes fluoruros de glicosilo, como se observa al comparar las *entradas ii y iii* en la *Tabla 2.3*.

Este procedimiento fue entonces aplicado de forma similar a los ortoésteres de arabinosa **75**, **76**, **84**, **85** y **90**, y a los ortoésteres de ribosa **80**, **81**, **86** y **90** (*Tabla 2.4*).

Se pudo entonces confirmar que tanto ortoésteres de metilo como de *n*-pentenilo pueden ser utilizados indistintamente sin cambios importantes en los rendimientos (*Tabla 2.4*) (comparar *entrada i* frente a *ii*, *iii* frente a *iv*, y *v* frente a *vii*). El empleo de sustituyentes tipo bencilo o tipo benzoilo en la posición O-3 y O-5 tampoco parece afectar al rendimiento de la fluoración anomérica. Los fluoruros de glicosilo **97** y **98** (*entradas vii y viii* respectivamente), con grupos hidroxilo secundarios libres, fueron obtenidos sin dificultad. Sin embargo, la reacción no es aplicable a ortoésteres con el hidroxilo primario libre (p.ej. **86**), dado que el tratamiento con HF-piridina (*entrada ix*), produce exclusivamente el 1,5 anhidro derivado **99**.

Tabla 2.4. Reacción de ribo y arabino-ortoésteres con HF-piridina en CH₂Cl₂ a -40 °C

| Entrada | Sustrato | HF-piridina (equiv.) | Producto | Rendimiento.(%) |
|---------|---|----------------------|---|-----------------|
| i |  R= Pent., 75 | 20 |  94 | 95 |
| ii | R= Me, 76 | 20 | 94 | 79 |
| iii |  R= Pent., 80 | 20 |  95 | 100 |
| iv | R= Me, 81 | 20 | 95 | 100 |
| v |  R= Pent., 84 | 40 |  96 | 91 |
| vi | R= Me, 85 | 40 | 96 | 93 |
| vii |  90 | 20 |  97 | 91 |
| viii |  91 | 20 |  98 | 53 |
| ix |  86 | 20 |  99 | 40 |

La determinación estructural de estos productos, se llevó a cabo a través de sus espectros de ¹H RMN, ¹³C RMN, espectrometría de masas y en algunos casos de ¹⁹F- RMN. A modo de ejemplo en el espectro de ¹H RMN del producto **94**, se observa una señal doblete a un desplazamiento de 6.04 ppm, correspondiente a H-1, con una *J* = 58.4 Hz correspondiente al

acoplamiento H₁-F. A su vez en el espectro de ¹³C RMN se observa para C-1, una señal a 112.4 ppm (d, *J* = 226.5 Hz), característica del acoplamiento C₁-F. La señal correspondiente a C-2 aparece a 80.8 ppm y su multiplicidad (d, *J* = 40.0 Hz), se corresponde con el acoplamiento C₂-F. El espectro de masas era consistente con esta estructura, ya que se apreciaba una señal a 487,3 asignable a [M+Na]⁺. En todos los casos estudiados, la reacción de formación de los fluoruros de glicosilo fue completamente estereoselectiva obteniéndose exclusivamente el producto correspondiente a una orientación 1,2-*trans*.²¹⁹

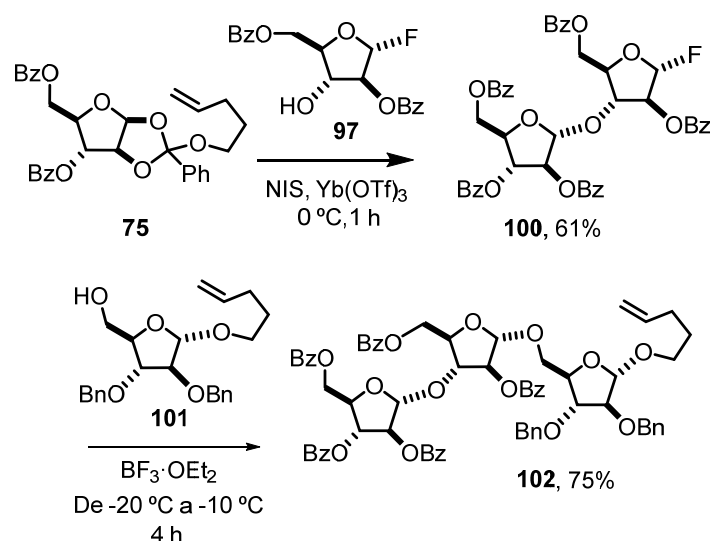
2.3.5 Estrategias de glicosidación selectivas y bi-direccionales entre diferentes dadores de glicosilo.

Una vez comprobada la efectividad en la síntesis de fluoruros de glicosilo, decidimos emplear algunos de los productos sintetizados en glicosidaciones selectivas, que demuestren la versatilidad de la estrategia.

Nuestro grupo disponía de experiencia previa sobre la ortogonalidad y selectividad^{147b} asociada a la activación de NPOEs de piranosa, fluoruros de piranosilo y glicopiranosidos de pentenilo. Por ello nos planteamos el diseño de una aproximación sintética a un trisacárido de arabinosa²²⁰ que empleara la activación selectiva de dichos dadores de glicosilo.

²¹⁹ a) Hall, L. D.; Steiner, P. R.; Pedersen, C. *Can. J. Chem.* **1970**, *48*, 1155-1165 b) Hall, L. D.; Manville, J. F.; Bhacca, N. S *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 1-17

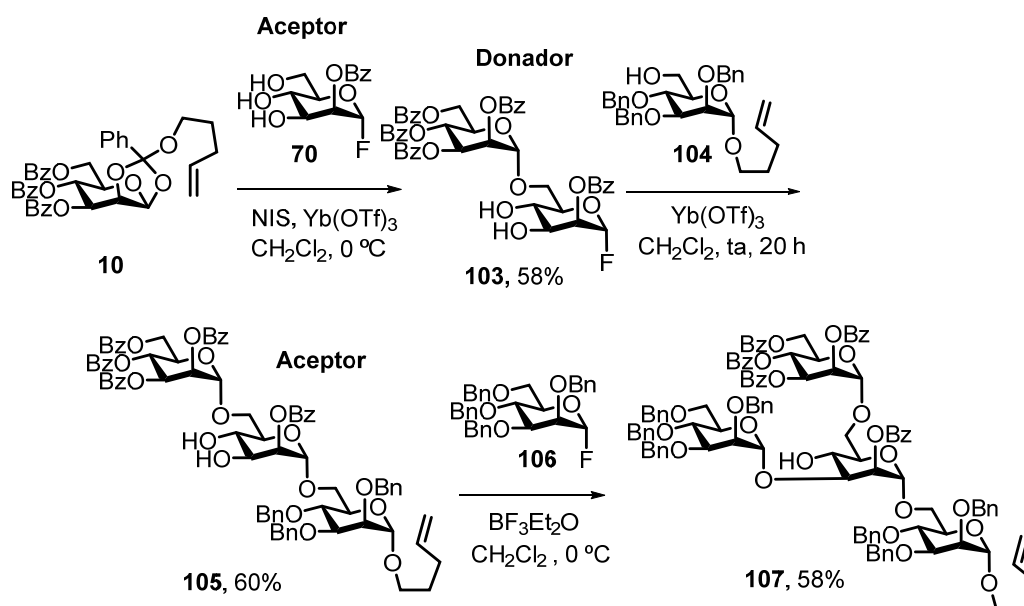
²²⁰ Para ver la importancia biológica de glicoconjugados con residuos de arabinofuranosa ver ref. 151



Esquema 2.14. Síntesis del triarabino derivado **102**, a partir del intermedio clave **97**

De esta manera, en una primera etapa, se realizó la activación selectiva del NPOE **75** frente al fluoruro **97** con el sistema NIS/Yb(OTf)₃,^{135,202b} para obtener el disacárido **100** (*Esquema 2.14*). Este último, se volvió a activar selectivamente con BF₃·Et₂O frente al glicósido de pentenilo **101**, obteniéndose el trisacárido **102**. Ambas etapas son completamente estereoselectivas debido a la presencia de un grupo participante en C-2, y transcurren con rendimientos moderados o buenos, poniéndose de manifiesto que la estrategia que se había desarrollado para piranosas es también aplicable a furanosas.

El hecho de que la conversión de 1,2-ortoésteres en fluoruros de glicosilo pudiese realizarse sobre sustratos con funciones hidroxilo libres, hace que esta transformación sea especialmente útil en el contexto de estrategias *bi-direccionales* (en las que un mismo monosacárido actúa como aceptor y donador en dos etapas de glicosidación sucesivas). Para ilustrar esta aplicación nos planteamos la síntesis del tetrasacárido **107** mediante glicosidaciones quimioselectivas (al emplearse diversos donadores con condiciones de activación diferentes) y regioselectivas (al poseer varios hidroxilos libres las unidades que actúan como aceptor).



Esquema 2.15. Participación del triol **70** como intermedio clave en la síntesis del tetrasacárido **107**

En primer lugar, el NPOE **10** se activó selectivamente frente al fluoruro **70**, para glicosidar regioselectivamente sobre la posición O-6⁷⁰ y generar el disacárido **103**. En una segunda etapa, el fluoruro de glicosilo resultante **103** pudo actuar como donador de glicosilo frente al NPG **104** mediante una activación con Yb(OTf)₃, conduciendo al trisacárido **105** como único producto de reacción. Finalmente el diol **105**, esta vez como aceptor, fue glicosidado con el donador **106**,²⁰⁹ empleando BF₃·Et₂O como promotor, para dar el tetrasacárido **107** con un 58% de rendimiento.²²¹ Esta estrategia sirve para ilustrar la utilidad del triol **70**, que a lo largo de la síntesis pudo actuar como aceptor y donador en las dos primeras etapas, y de nuevo como aceptor en la tercera (*Esquema 2.15*).

²²¹ Se aisló también una proporción mínima de un (3-5 %) de otro sacárido cuya estructura no pudo ser determinada

2.5. CONCLUSIONES

- Se ha desarrollado un método eficaz para la formación de fluoruros de furanosilo, a partir de ortoésteres de alquilo. La reacción transcurre en todos los casos con rendimientos de buenos a excelentes, y el método es complementario o mejora otros descritos en la bibliografía.
- Los fluoruros de glicosilo pueden actuar como donadores/aceptores en estrategias de glicosidación quimio- y regioselectivas, en combinación con glicósidos de *n*-pentenilo, 1,2-OEs de pentenilo ó tioglicósidos.
- La obtención de fluoruros de glicosilo a partir de 1,2-ortoésteres derivados de furanosa es compatible con la presencia del hidroxilo secundario (O-3) libre. Por otro lado, la presencia de un grupo hidroxilo primario en posición O-5, da origen a derivados 1,4-anhidro mediante una reacción de glicosidación intramolecular.
- Por el contrario, la preparación de fluoruros de piranosilo es compatible con la presencia de un grupo hidroxilo primario (C-6) en la molécula.
- Los fluoruros de glicosilo con hidróxilos libres en la molécula pueden ser empleados en estrategias de glicosidación bi-direccionales^{75a,222} que se benefician de su dualidad aceptor-donador.

²²² Zhu, T.; Boons, G. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, 38, 3495-3497

CAPÍTULO 3.

Diseño de estrategias de glicosidación regioselectivas en la síntesis de manooligosacáridos relacionados con el agente antiangiogénico PI-88.

3. 1 INTRODUCCIÓN.

3.1.1. Inhibidores de angiogénesis: PI 88

El crecimiento descontrolado de nuevos vasos sanguíneos a partir de los vasos preexistentes, **la angiogénesis**, es un proceso crítico en el desarrollo tumoral, y su inhibición es una estrategia bien conocida en el tratamiento del cáncer.²²³ Algunas terapias antiangiogénicas recientemente aprobadas, incluyen el anticuerpo “anti-VEFG *bevacizumab*”²²⁴ y varios inhibidores de tirosina kinasa (TKIs).²²⁵ Mientras que los efectos clínicos antitumorales son evidentes, los beneficios observados en la salud de los pacientes han sido relativamente modestos. En algunas ocasiones se producen recaídas,²²⁶ probablemente debido a que el cáncer emplea mecanismos alternativos a las rutas angiogénicas.²²⁷ Adicionalmente, muchas de las terapias antiangiogénicas actualmente aprobadas están asociadas con efectos cardiotóxicos.²²⁸ El desarrollo de nuevos inhibidores de angiogénesis con efectos secundarios reducidos que incidan en múltiples factores proangiogénicos y también inhiban la metástasis es por tanto una estrategia atractiva para mejorar los rangos de supervivencia de los enfermos de cáncer.

Un ejemplo de este tipo de estrategia es el uso de miméticos de heparán sulfato (HS), tales como el compuesto denominado PI-88, también conocido como ***muparfostat***.²²⁹ Este es un derivado con actividad antitumoral que ha superado las fases clínicas I y II^{230,231} y se encuentra actualmente en evaluación clínica fase III para el tratamiento del carcinoma

²²³ a) Ferrara, N.; Kerbel, R. S. *Nature* **2005**, 438, 967–974 b) Folkman, J. *Nat. Rev. Drug Discovery*, **2007**, 6, 273–286

²²⁴ Ferrara, N.; Hillan, K.J.; Novotny, W. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2005**, 333, 328–35

²²⁵ Herbst, R. S. *Expert Opin. Emerging Drugs*, **2006**, 11, 635–650

²²⁶ Bergers, G.; Hanahan, D. *Nat. Rev. Cancer* **2008**, 8, 592–603

²²⁷ Casanovas, O.; Hicklin, D. J.; Bergers, G.; Hanahan, D. *Cancer Cell* **2005**, 8, 299–309

²²⁸ Force, T.; Kolaja, K. L. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2011**, 10, 111–126

²²⁹ Parish, C. R.; Freeman, C.; Brown, K. J.; Francis, D. J.; Cowden, W. B. *Cancer Res.* **1999**, 59, 3433–3441

²³⁰ Khasraw, M.; Pavlakakis, N.; McCowatt, S.; Underhill, C.; Begbie, S.; Souza, P.; Boyce, A.; Parnis, F.; Lim, V.; Harvie, R.; Marx, G. *Ann. Oncol.* **2010**, 21, 1302–1307

²³¹ Liu, C. J.; Lee, P. H.; Lin, D. Y.; Wu, C. C.; Jeng, L. B.; Lin, P. W.; Mok, K. T.; Lee, W. C.; Yeh, H. Z.; Ho, M. C.; Yang, S. S.; Lee, C. C.; Yu, M. C.; Hu, R. H.; Peng, C. Y.; Lai, K. L.; Chang, S. S.; Chen, P. J. *J. Hepatol.* **2009**, 50, 958–968

hepatocelular.²³² El PI-88 inhibe la angiogénesis^{229,233} bloqueando la interacción de los factores de crecimiento angiogénicos, tales como el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF-2) y el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), con el heparán sulfato (HS). El mecanismo de acción del PI-88 parece estar relacionado con su comportamiento como inhibidor de la heparanasa,²³⁴ una *endo*- β -glucuronidasa que rompe las cadenas del proteoglicano HS y cuya actividad es esencial tanto en la metástasis como en la angiogénesis. Por otro lado, se ha demostrado que la actividad del PI-88 no se restringe a su comportamiento como antitumoral, sino que también es efectivo como anticoagulante,²³⁵ antiproliferativo,²³⁶ antiviral²³⁷ y antimalárico.²³⁸

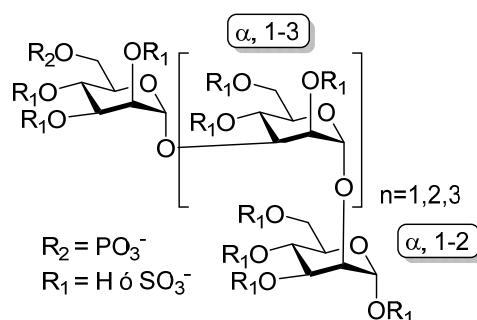


Figura 3.1. Componentes del oligomanano sulfatado PI-88

²³² Liu, C. J.; Chang, J.; Lee, P.-H.; Lin, D.-Y.; Wu, C.-C.; Jeng, L.-B.; Lin, Y.-J.; Mok, K.-T.; Lee, W.-C.; Yeh, H.-Z.; Ho, M.-C.; Yang, S.-S.; Yang, M.-D.; Yu, M.-C.; Hu, R.-H.; Peng, C.-Y.; Lai, K.-L.; Chang, S.-S.-C.; Chen, P.-J. *World J. Gastroenterol* **2014**, 20, 11384-11393

²³³ a) Hazel, S. J. *J. Lab. Clin. Med.* **2003**, 141, 217-228 b) Joyce, J. A.; Freeman, C.; Meyer-Morse, N.; Parish, C. R.; Hanahan, D. *Oncogene* **2005**, 24, 4037-4051

²³⁴ a) Hammond, E.; Bytheway, I.; Ferro, V. *Heparanase as a Target for Anticancer Therapeutics: New Developments and Future Prospects*. En *New Developments in Therapeutic Glycomics*; Eds. Delehedde, M., Lortat-Jacob, H.; Research Signpost: Trivandrum, India, **2006**; pp 251-282 b) McKenzie, E. A. *Br. J. Pharmacol.* **2007**, 151, 1-14

²³⁵ a) Wall, D.; Douglas, S.; Ferro, V.; Cowden, W.; Parish, C. *Thromb. Res.* **2001**, 103, 325-335 b) Demir, M.; Iqbal, O.; Hoppensteadt, D. A.; Piccolo, P.; Ahmad, S.; Schultz, C. L.; Linhardt, R. J.; Fareed, J. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* **2001**, 7, 131-140

²³⁶ Francis, D. J.; Parish, C. R.; McGarry, M.; Santiago, F. S.; Lowe, H. C.; Brown, K. J.; Bingley, J. A.; Hayward, I. P.; Cowden, W. B.; Campbell, J. H.; Campbell, G. R.; Chesterman, C. N.; Khachigian, L. M. *Circ. Res.* **2003**, 92, 70-77

²³⁷ a) Nyberg, K.; Ekblad, M.; Bergström, T.; Freeman, C.; Parish, C. R.; Ferro, V.; Trybala, E. *Antiviral Res.* **2004**, 63, 15. b) Lee, E.; Pavy, M.; Young, N.; Freeman, C.; Lobigs, M. *Antiviral Res.* **2006**, 69, 31-38

²³⁸ Adams, Y.; Freeman, C.; Schwartz-Albiez, R.; Ferro, V.; Parish, C. R.; Andrews, K. T. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2006**, 50, 2850-2852

En cuanto a su estructura química, el PI-88 está constituido por una mezcla de tri-, tetra- y penta-mananos sulfatados que poseen una función fosfato en el hidroxilo primario del residuo terminal no reductor. Este fosfato puede ser reemplazado por un grupo sulfato sin pérdida apreciable de actividad.²³⁹ Las uniones glicosídicas son de tipo α -1,3, exceptuando el residuo terminal que exhibe una unión α -1,2 (*Figura 3.1*). Los derivados PI-88 pueden prepararse por sulfonación exhaustiva de la fracción de oligosacáridos fosfatados obtenidos tras la hidrólisis ácida de los fosfomananos extracelulares producidos por la levadura *Pichia holstii* NRRL Y-2448.²⁴⁰ La fracción del pentasacárido es la más abundante y es considerada la de mayor actividad, aunque está acompañada principalmente del tetrasacárido (juntos constituyen aproximadamente el 90% del total de contenido en oligosacáridos) y en menor cantidad de los correspondientes di-, tri- y hexasacáridos.²⁴¹ Es de destacar que no es posible resolver la fracción de fosfo-oligosacáridos por cromatografía de exclusión molecular²⁴² y por tanto los estudios de estructura-actividad realizados a través de este método se habrían de llevar a cabo en fracciones parcialmente purificadas obtenidas de fuentes naturales. Ante esta situación, era especialmente interesante el diseño de rutas que permitieran la preparación efectiva de cada uno de los componentes de forma individual, a fin de evaluar su posible actividad biológica.

3.1.2 Antecedentes en la síntesis de oligomananos de la serie PI-88.

Existen en la literatura diversas estrategias sintéticas para el acceso a los oligosacáridos componentes de PI88.

Ferro, Fairweather y col. describieron una síntesis lineal de oligosacáridos relacionados con PI-88,²⁴³ basada en el empleo de los tricloroacetimidatos **109** y **110** como donadores de glicosilo y el glicósido de bencilo **108** como aceptor (*Esquema 3.1*). Las glicosidaciones sucesivas con

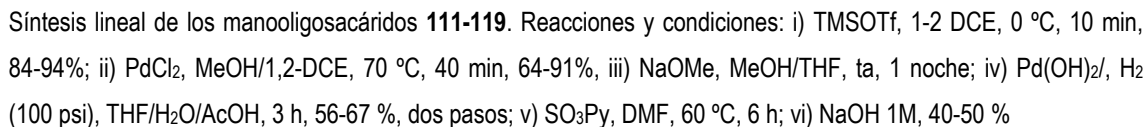
²³⁹ a) Cochran, S.; Li, C.; Fairweather, J. K.; Kett, W. C.; Coombe, D. R.; Ferro, V. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 4601-4608 b) Nyberg, K.; Ekblad, M.; Bergström, T.; Freeman, C.; Parish, C. R.; Ferro, V.; Trybala, E. *Antiviral Res.* **2004**, 63, 15-24. c) Yu, G.; Gunay, N. S.; Linhardt, R. J.; Toida, T.; Fareed, J.; Hoppensteadt, D. A.; Shadid, H.; Ferro, V.; Li, C.; Fewings, K.; Palermo, M. C.; Podger, D. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, 37, 783-791

²⁴⁰ Ferro, V.; Fewings, K.; Palermo, M. C.; Li, C. *Carbohydr. Res.* **2001**, 332, 183-189

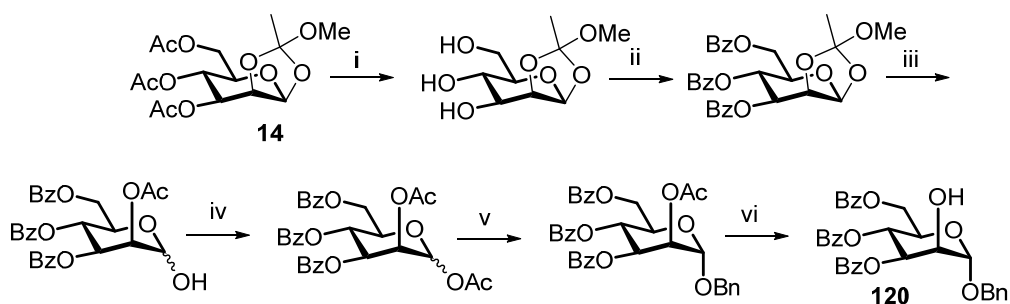
²⁴¹ Ferro, V.; Li, C.; Fewings, K.; Palermo, M. C.; Linhardt, R. J.; Toida, T. *Carbohydr. Res.* **2002**, 337, 139-146

²⁴² Parolis, L. A. S.; Parolis, H.; Kenne, L.; Meldal, M.; Bock, K. *Carbohydr. Res.* **1998**, 309, 77-87

²⁴³ Fairweather, J. K.; Hammond, E.; Johnstone, K. D.; Ferro, V. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 699-709



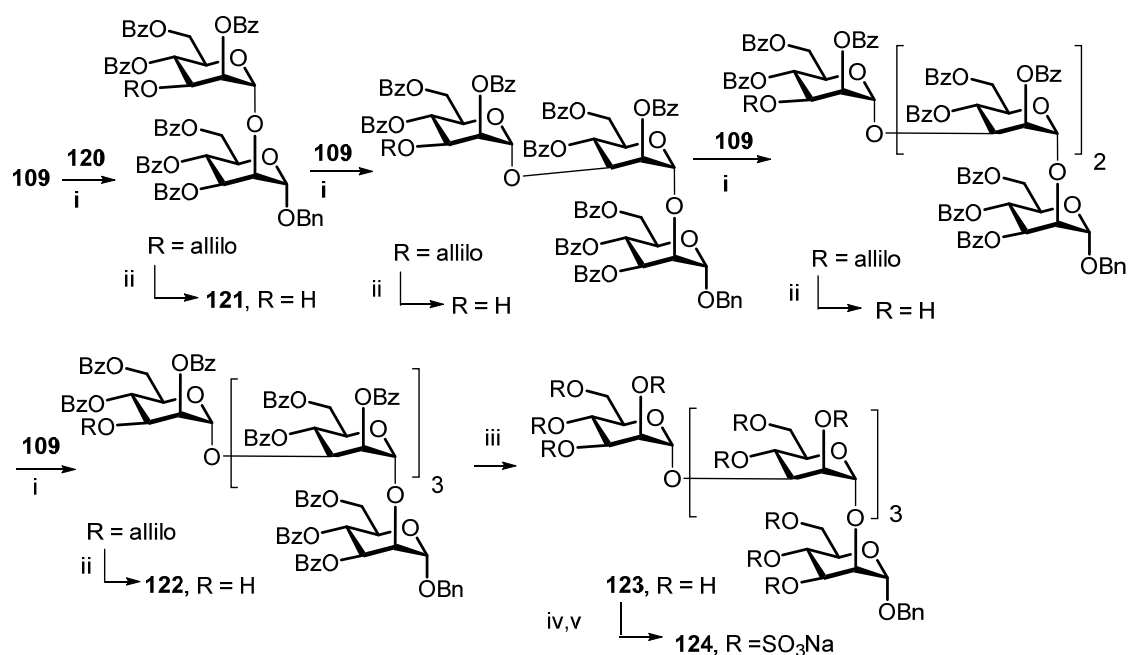
De esta manera, la desprotección del producto final sólo requirió el tratamiento con NaOMe/MeOH para la eliminación de los grupos protectores benzoato (de **122** a **123** en el Esquema 3.3). En la síntesis original había sido necesaria una primera desprotección de los grupos acetato y benzoato, seguido de hidrogenación catalítica para la eliminación de los grupos bencilo.



Reactivos y condiciones: i) NH_3/MeOH , ta, 4 h, 92%; ii) BzCl , DMAP, Pyr, ta, 1-16 h, 60 %; iii) TFA/agua 90%, ta, 45 min, 100%; iv) Ac_2O , DMAP, Pyr, ta, 1 noche, 94%; v) BnOH , $\text{BF}_3\text{Et}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , ta, 1 noche, 73%; vi) 0.5 % AcCl en Metanol, ta, 1 noche, 100%

Esquema 3.2. Preparación del aceptor de glicosilo **120**, como alternativa sintética a **108**

Por otro lado, en este trabajo se empleó un único dador de glicosilo, el tricloroacetimidato **109**. De acuerdo con esto, la glicosidación de **120** con **109**, y la desprotección del grupo alilo, condujo a **120b** (Esquema 3.3). Este proceso se repitió hasta llegar a la estructura de pentasacárido **122**. La desprotección de los grupos benzoato generó el derivado **123**, cuyos hidroxilos libres se sulfataron para dar el pentasacárido polisulfatado **124**.



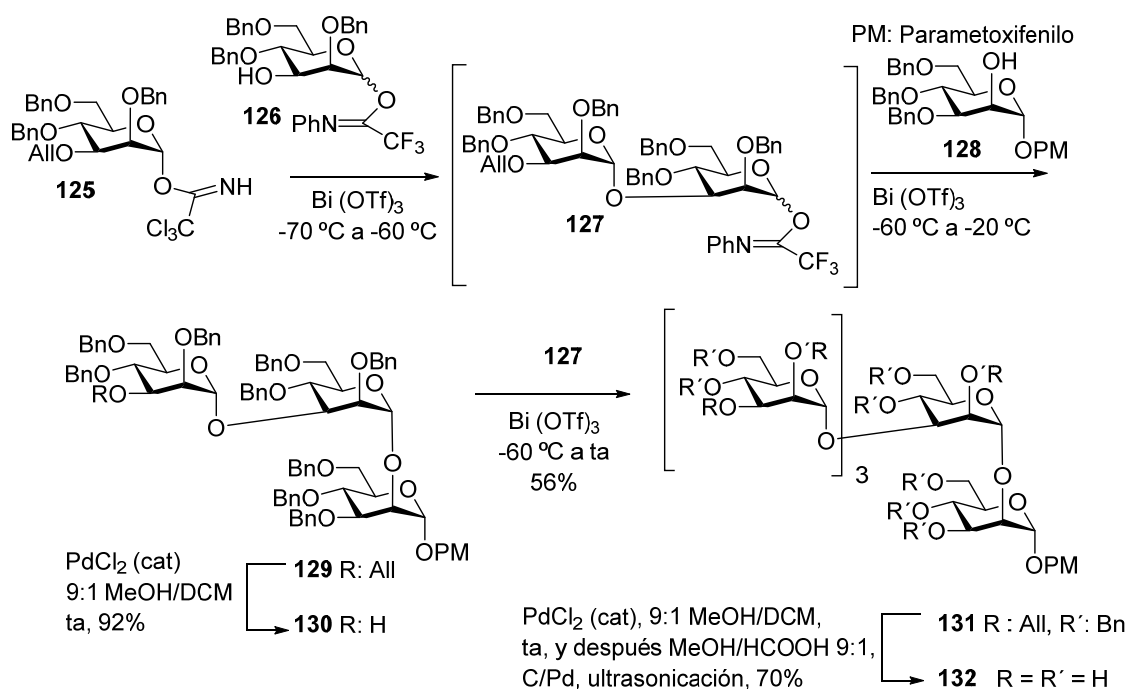
Reactivos y condiciones: i) TMSOTf (0.2-1 equiv.), DCE, 3 Å MS, 0 °C, 84-94%; ii) PdCl₂ (40 mg/mmol), MeOH/DCE (1/1), 70 °C, 40 min, 64-91%; iii) NaOMe, MeOH, ta, 1 noche, 67%; iv) SO₃Py (3 equiv./OH), DMF, 60 °C, 1 noche, v) NaOH, 72% (dos pasos)

Esquema 3.3. Ruta sintética optimizada para la síntesis del pentasacárido PI-88 con el TCA **109** y el glicósido de bencilo **120**.

Paralelamente, Iadonisi y colaboradores,²⁴⁵ describieron el acceso al pentasacárido componente de PI-88, mediante una síntesis bidireccional, con glicosidaciones secuenciales bajo activación con triflato de yterbio Yb(OTf)₃ y triflato de bismuto Bi(OTf)₃. Esta estrategia sintética compaginaba el uso de tricloro y trifluoro acetimidatos, siendo los segundos menos reactivos que los tricloroacetimidatos. De esta manera, el trifluoroacetimidato **126** actuó como aceptor frente al TCA **125**, para generar el disacárido **127** (*Esquema 3.4*).

La glicosidación del aceptor **128** con este disacárido y la posterior eliminación del grupo alilo en el trisacárido resultante, generó el 3-OH derivado **130** cuya glicosidación con **127**, con Bi(OTf)₃ como promotor, condujo al pentasacárido **131** con un 56% de rendimiento (*Esquema*

²⁴⁵ Iadonisi, A.; Adinolfi, M.; Pastore, A.; Valerio, S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4496-7503

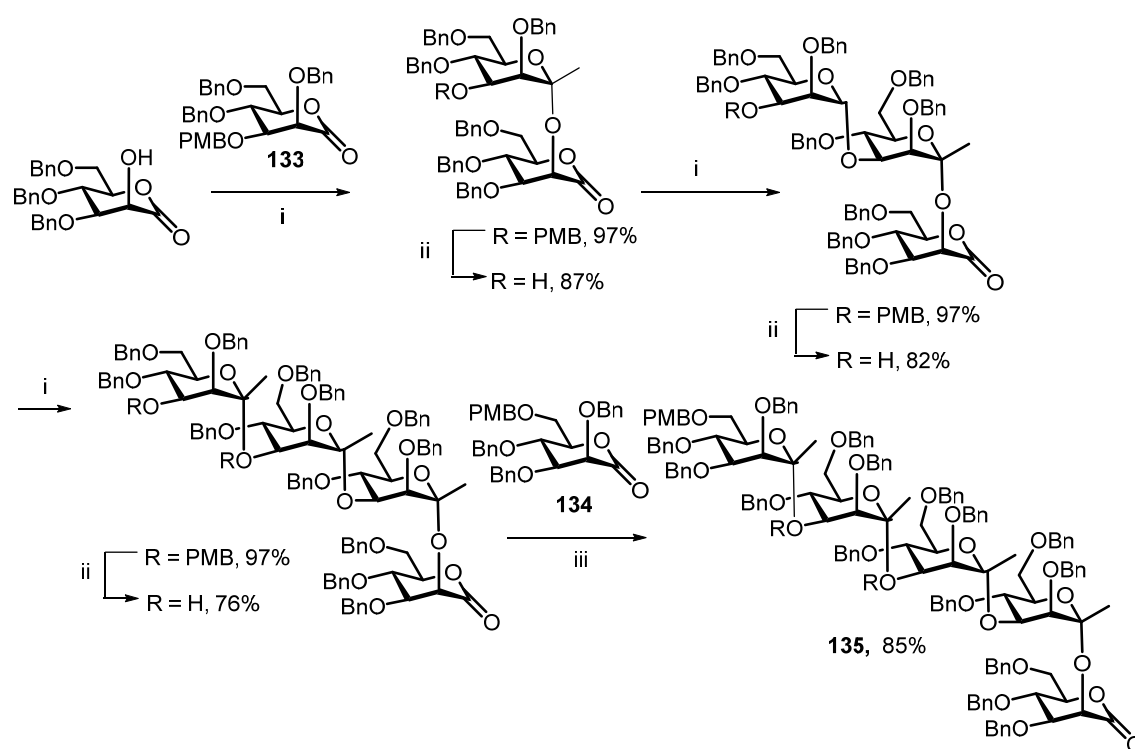


Las síntesis descritas por el grupo de Ferro (*Esquemas 3.1 y 3.3*) y la del grupo de Iadonisi (*Esquema 3.4*), presentan ciertas similitudes. En ambas se emplean aceptores con un grupo alilo en posición O-3, que han de ser eliminados antes de cada paso de glicosidación en la formación de enlaces α -1,3. Las posiciones O-2 y O-4 del dador de glicosilo están en ambos casos protegidas, y se emplean imidatos como dadores de glicosilo.

Como complemento a los antecedentes en la síntesis de oligomananos del compuesto PI-88, podemos además comentar que Du y col.,²⁴⁶ describieron una **síntesis convergente “3+2”** que condujo a la preparación de un manopentasacárido monosulfatado, y el grupo de Ikegami

103

describió una **síntesis lineal (1+1+1+1)** para la síntesis de un cetósido, 1-C-metil-sustituido,²⁴⁷ análogo del pentasacárido componente de PI-88 (*Esquema 3.5*)..



Esquema 3.5. Síntesis de pentasacárido **135**. Reacciones y condiciones: i) **133** (1.5 equiv.), MsOH, MS 4Å, CH₂Cl₂, -78 °C; ii) DDQ, CH₂Cl₂, H₂O, 0 °C; iii) **134** (1.5 equiv.), MsOH, MS 4Å, CH₂Cl₂, -78 °C

La O-sulfatación²⁴⁸ de oligosacáridos relacionados con PI-88 se lleva a cabo habitualmente con complejos como SO₃Et₃N o SO₃Me₃N a 50-60 °C en DMF, o mediante el complejo SO₃Py en piridina.²⁴³ Estas reacciones requieren habitualmente el empleo de un gran exceso del complejo sulfonante, y largos tiempos de reacción, lo que resulta en bajos rendimientos y a veces varios ciclos de sulfonación tras la purificación de los productos.²⁴⁹

²⁴⁷ Namme, R., Mitsugi, T., Takahashi, H., Ikegami, S., *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 3033-3036

²⁴⁸ Krylov, V. B.; Ustyuzhanina, N. E.; Grachev, A. A.; Nifantiev, N. E. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5877-5879 b) Al-Horani, R. A.; Desai, U. R. *Tetrahedron* **2010**, 66, 2907-2918

²⁴⁹ de Paz, J. L.; Martín-Lomas, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1849-1858.

Recientemente, se ha descrito una nueva metodología para la O-sulfatación de intermedios oligosacáridos relacionados con heparina, inducida por irradiación de microondas,²⁵⁰ que evita estos problemas asociados incrementando su rendimiento y eficiencia, y disminuyendo los tiempos de reacción.

3.1.3 Antecedentes en el grupo: Aproximaciones sintéticas basadas en glicosidaciones regioselectivas

La síntesis de oligosacáridos es comúnmente reconocida como una tarea difícil²⁵¹, en ocasiones complicada por los pasos de protección-desprotección necesarios para poder exponer un grupo hidroxilo del aceptor al dador en la reacción de glicosidación,^{32b,38,252} lo que hace necesario el empleo de grupos protectores. Sin embargo esta complicación ha venido siendo solventada también con el desarrollo de acoplamientos regioselectivos²⁵³ que permiten eliminar algunas de estas tediosas etapas de protección-desprotección.

Nuestro grupo de investigación, en colaboración con el grupo del Prof. Bert Fraser-Reid, ha estado interesado en el desarrollo de protocolos simplificados de síntesis de oligomananos basados en la formación regioselectiva de enlaces glicosídicos. Así por ejemplo, en un trabajo del año 2004, se describió el concepto RDAS,^{72,122} que hacía referencia a la influencia de los grupos protectores del dador de glicosilo en la regioselectividad de su reacción de glicosidación frente a un determinado aceptor de glicosilo. En un trabajo posterior,⁷⁰ se llevó a cabo el estudio de glicosidaciones regioselectivas de dioles y trioles derivados de D-manosa, y D-glucosa, con alcoholes primarios y secundarios, frente a tioglicósidos armados y desarmados, y a NPOEs, demostrando que frente a un mismo aceptor, cada uno de esos dadores, exhibía unos resultados

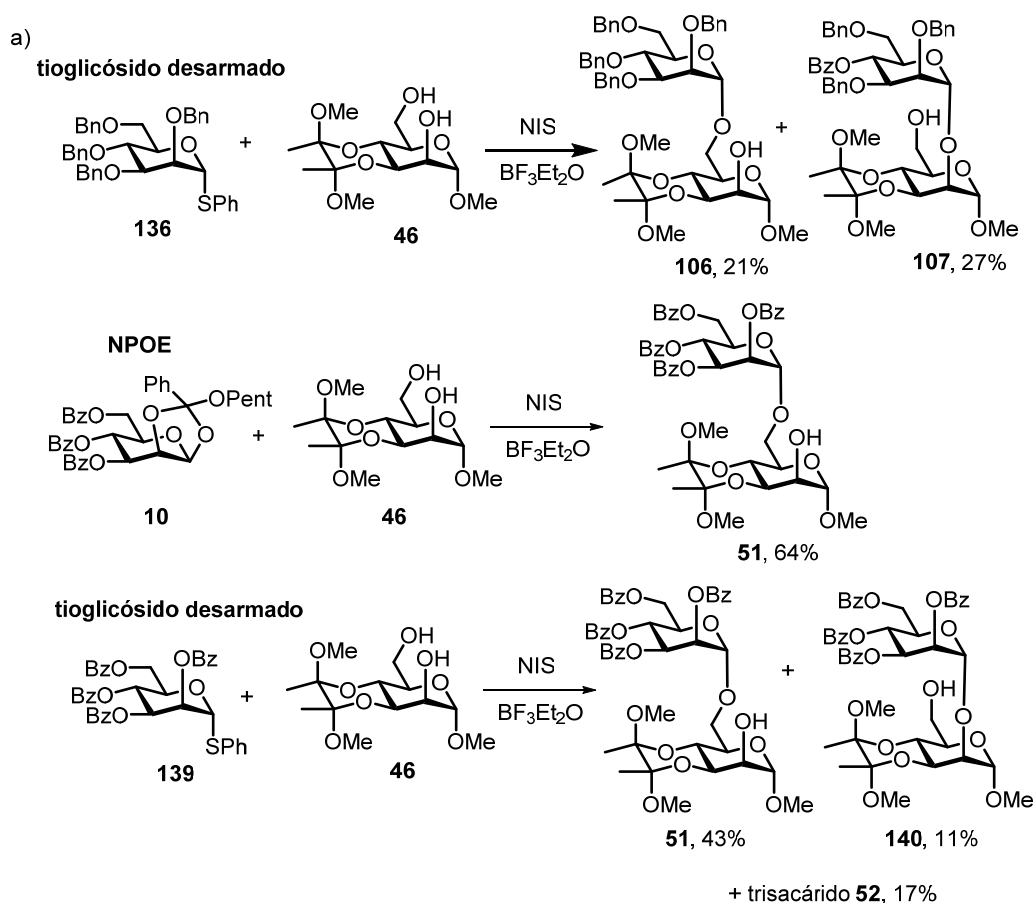
²⁵⁰ Maza S.; de Paz J. L.; Nieto P. M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 441–443

²⁵¹ Ver en: *Oligosaccharides. Their Synthesis and Biological roles*; Eds. Osborn H. M. I.; Khan T. H.; Oxford University Press, Oxford, ch. 3 ; **2000**

²⁵² a) Boons, G.-J. *Tetrahedron* **1996**, 52, 1095–1121 b) Danishefsky, S. J.; Bilodeau, M. T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1380–1419 c) Davies, B. G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **2000**, 2137–2160 d) Nicolaou K. C.; Mitchell H. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1576–1624

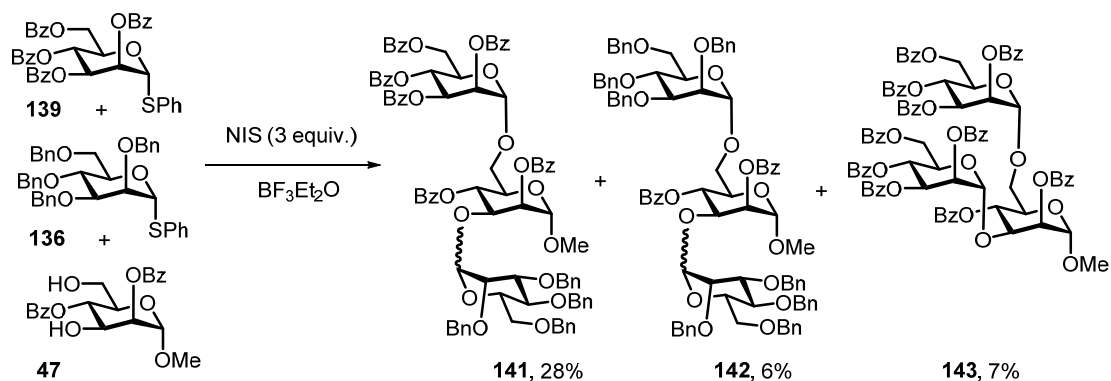
²⁵³ a) Chou, H.; Wu, C.-S.; Chen, C.-H.; Lu, L.-D.; Kulkarni, S. S.; Wong, C.-H.; Hung, S.-C. *Org. Lett.* **2004**, 6, 585–588 b) Wand, C.-C.; Lee, J.-C.; Luo, S.-Y.; Fan, H.-F.; Pai, C.-L.; Yang, W.-C.; Lu, L.-D.; Hung, S.-C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2360–2362

de regioselectividad diferentes. Así, como se muestra en el *Esquema 3.6a*, un tioglicósido armado como **136**, glicosidaba selectivamente el hidroxilo secundario del diol 2,6 de manosa **46**, para conducir a la formación del disacárido **107** (27%) mayoritariamente, mientras que un tioglicósido desarmado (como **139**) o un NPOE (como **10**) lo hacían en el primario, para dar **51** (con un 43% y un 64% respectivamente). Además, esta diferencia de comportamiento permitió diseñar una reacción de glicosidación de tres componentes, empleado dos dadores de glicosilo (**10** y **136**) y un único diol aceptor (**47**), de forma que se generaba el correspondiente trisacárido **141** (28%) en una sola etapa (*Esquema 3.6b*).



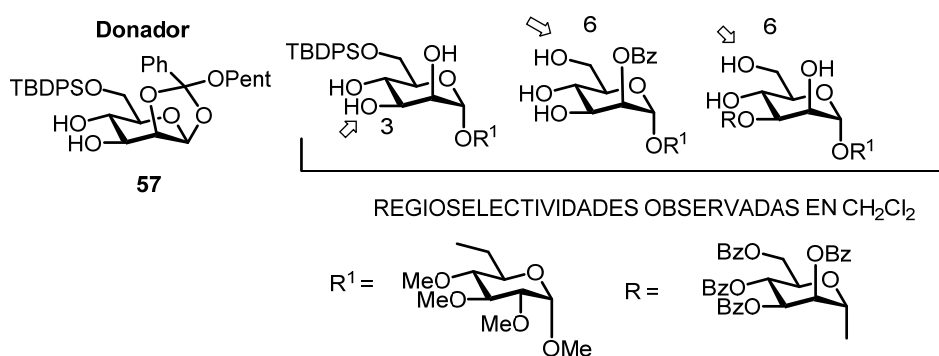
Esquema 3.6a. Importancia de la naturaleza del dador de glicosilo en la regioselectividad de glicosidación frente a diol aceptores (primarios-secundarios)

b)



Esquema 3.6b. Importancia de la naturaleza del dador de glicosilo en la regioselectividad de glicosidación frente a diol aceptores (primarios-secundarios)

En ese mismo trabajo, se estudió la regioselectividad asociada a NPOE's, cuando se empleaba CH_2Cl_2 como disolvente frente a diversos aceptores de manosa (*Esquema 3.7*), información que como veremos más adelante es fundamental en el desarrollo del trabajo de este capítulo.



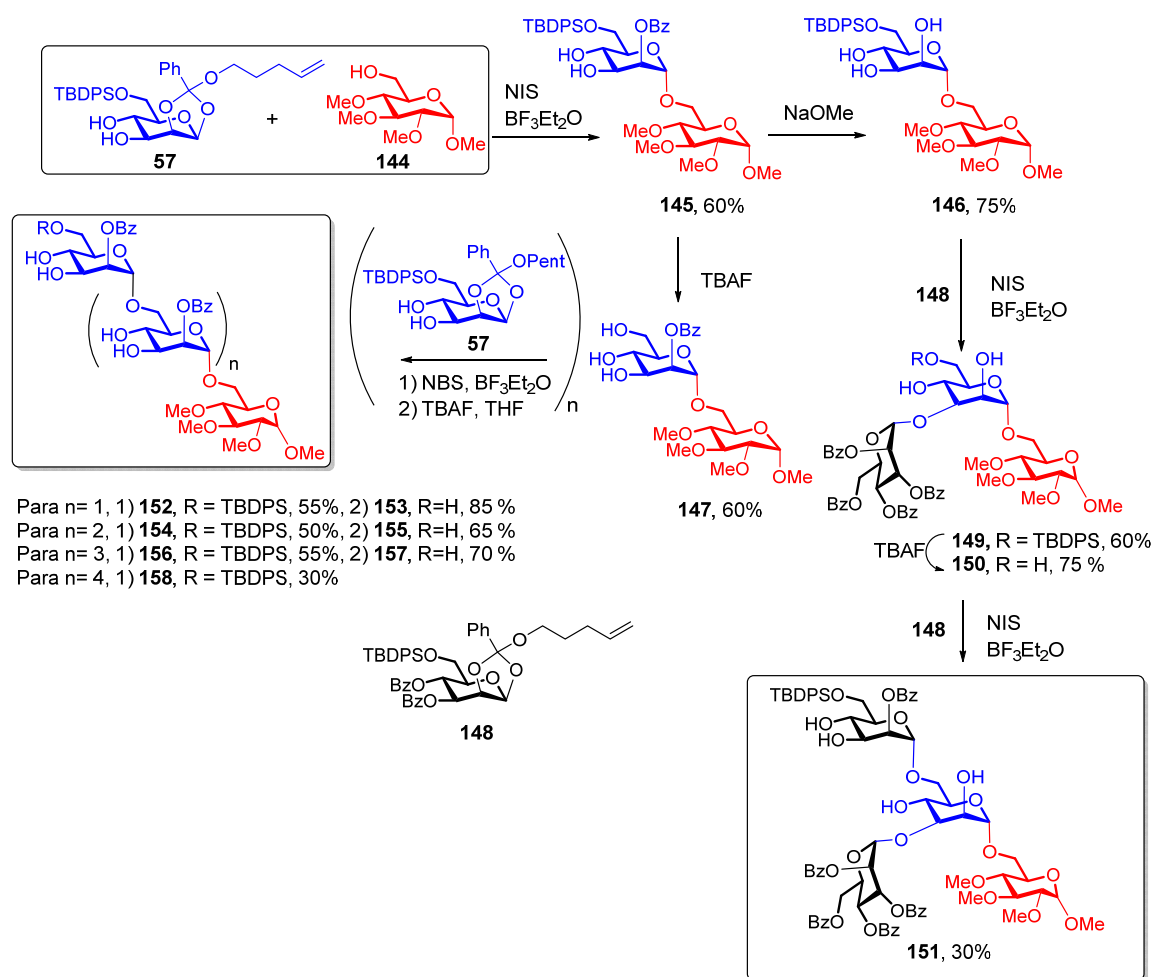
Esquema 3.7. Regioselectividad en la manosilación de dioles y trioles con NPOEs ⁷⁰

En un estudio posterior, Cmoch y Pakulski, confirmaron la regioselectividad descrita en este trabajo, mostrando ciertas desviaciones al emplear diferentes disolventes.²⁵⁴

Por otro lado, también se desarrolló una estrategia sintética ortogonal, e iterativa, para la síntesis de diversos oligosacáridos lineales y ramificados, mediante el acoplamiento de NPOEs parcialmente protegidos con trioles derivados de manosa (*Esquema 3.8*).⁷¹ Aunque algunos de los acoplamientos mostrados transcurrían con rendimientos moderados, este protocolo mostraba que ciertos grupos hidroxilo menos reactivos frente al donador empleado pueden permanecer desprotegidos en las secuencias sintéticas, evitando entonces la necesidad de unidades monosacáridos completamente protegidas, y los consiguientes pasos de protección y desprotección.

De la misma forma, empleando el triol **146** como aceptor, y un NPOE protegido **148** como donador, se llevó a cabo la síntesis del oligosacárido ramificado **151**. Además, se sintetizó una serie de oligosacáridos con uniones α -1,6 (desde el trisacárido **152** hasta el hexasacárido **158**) demostrando la versatilidad de los NPOEs en este tipo de estrategias sintéticas.

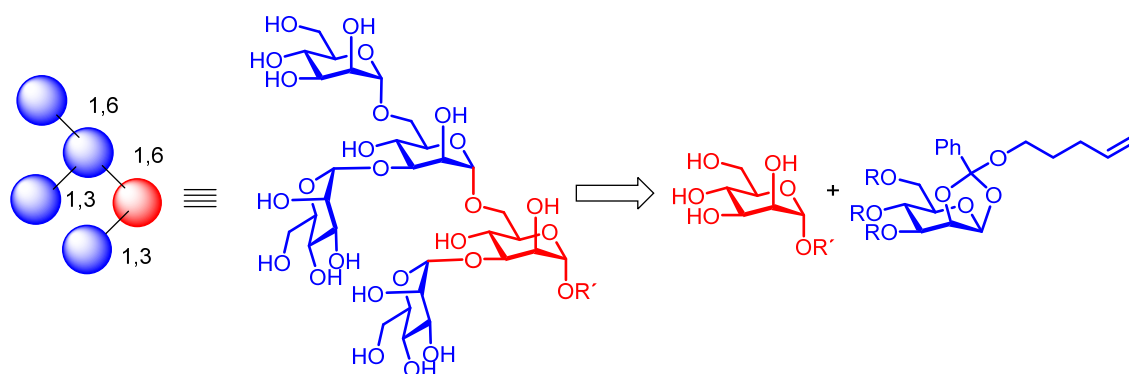
²⁵⁴ Cmoch, P.; Pakulski, Z. *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, *19*, 1494-1503



Esquema 3.8 Síntesis de oligosacáridos lineales y ramificados empleando NPOEs

Más recientemente, y como continuación de estos trabajos, se ha descrito la síntesis de un pentamanano ramificado, presente en la glicoproteína GP120 (*Esquema 3.9*).²⁵⁵ En este trabajo nuevamente, se exploró el potencial de los NPOE's en el diseño de estrategias sintéticas dirigidas a la obtención de oligosacáridos complejos, mediante glicosidaciones secuenciales y regioselectivas. En la síntesis, se hizo necesario una sola etapa de desprotección y un único dador de glicosilo NPOE, frente a un tetraol aceptor.

²⁵⁵ Uriel, C.; Gómez A. M.; López J. C.; Fraser-Reid, B. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 8361–8370



Esquema 3.9 Síntesis en 5 etapas de unidades de man-5 a partir de un tetraol y un único NPOE

3.2 OBJETIVOS

- Nos planteamos aplicar los conocimientos adquiridos en nuestros estudios previos de regioselectividad en la formación de fragmentos del tipo **Man- α -1,3-Man** constituyentes del complejo PI-88.

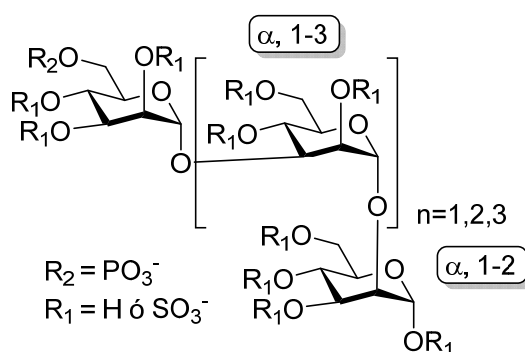


Figura 3.1. Componentes mayoritarios del compuesto PI-88

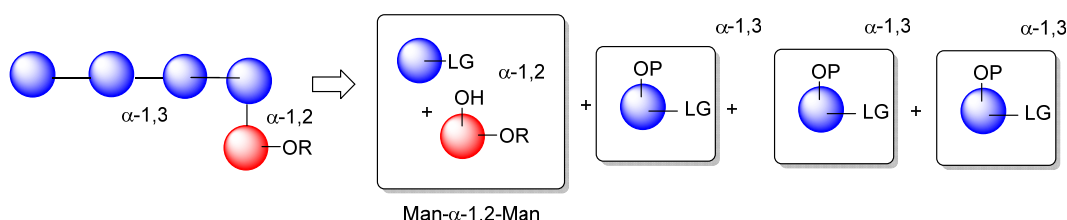
- Se pensó en emplear los **MeOEs**, como dadores de glicosilo, para la síntesis de los oligomananos componentes del compuesto PI-88, a fin de evaluar su versatilidad y utilidad en este tipo de esquemas sintéticos (*mostrada también en el Capítulo 1*).²⁵⁶
- Se planteó el diseño de diferentes estrategias sintéticas para la formación de los fragmentos **Man- α -1,3-Man**, y **Man- α -1,2-Man**.

²⁵⁶ Uriel, C.; Ventura, J.; Gómez, A. M.; López, J. C.; Fraser-Reid, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3122-3131

3.3 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

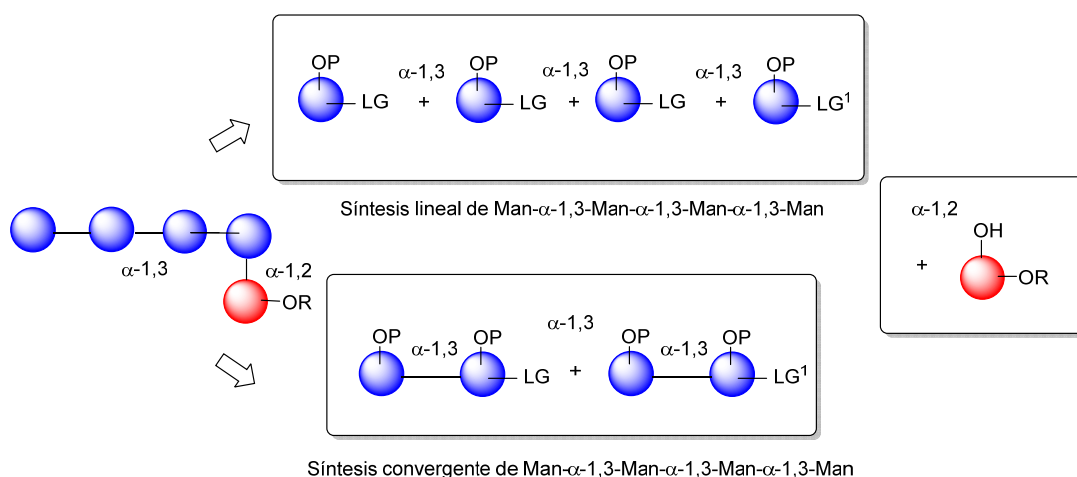
En base a los conocimientos adquiridos sobre la regioselectividad en aceptores polioles derivados de manosa, se planteó evaluar la utilidad de los MeOEs como dadores de glicosilo para el acceso a los oligomananos constituyentes del complejo PI88 (*Esquema 3.10*). En este sentido, hemos explorado tres rutas sintéticas alternativas diferentes.

En primer lugar exploraremos una **síntesis lineal**, en la que se plantea la formación del disacárido Man- α -1,2-Man, y la formación posterior y secuencial de cada uno de los enlaces Man- α -1,3-Man.



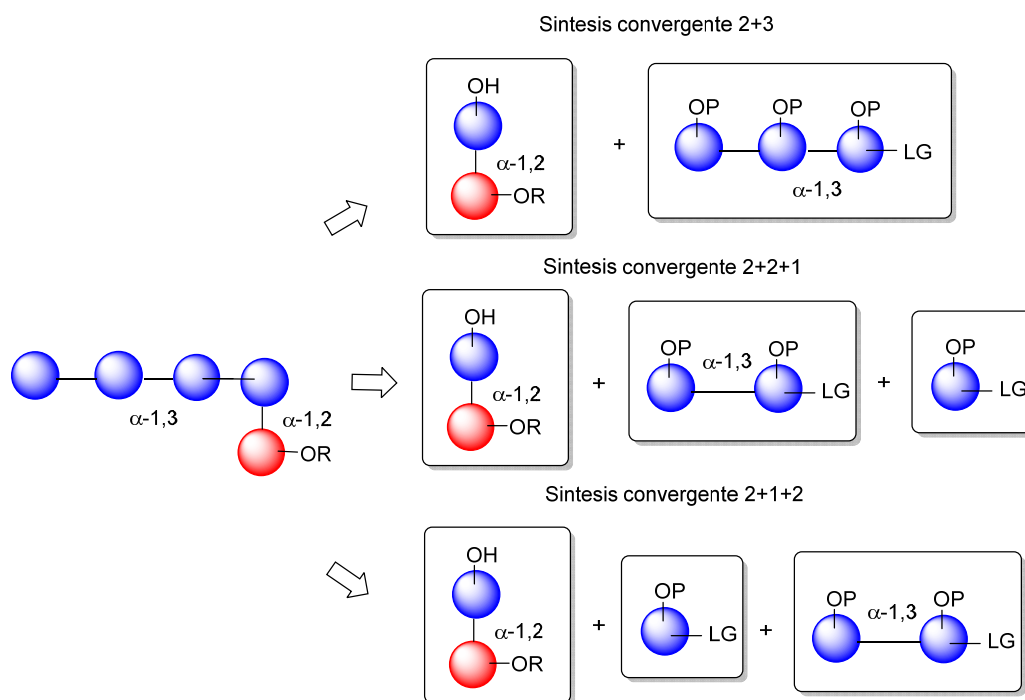
Esquema 3.10. Primera propuesta sintética para el acceso al pentasacárido de PI88

Una segunda estrategia emplea una **síntesis lineal** ó una **síntesis convergente** para la síntesis del tetrasacárido con uniones α -1,3, y la formación del enlace α -1,2 en el extremo reductor (*Esquema 3.11*) que se incorpora al final del proceso.



Esquema 3.11. Segunda propuesta sintética para el acceso al pentasacárido de PI88

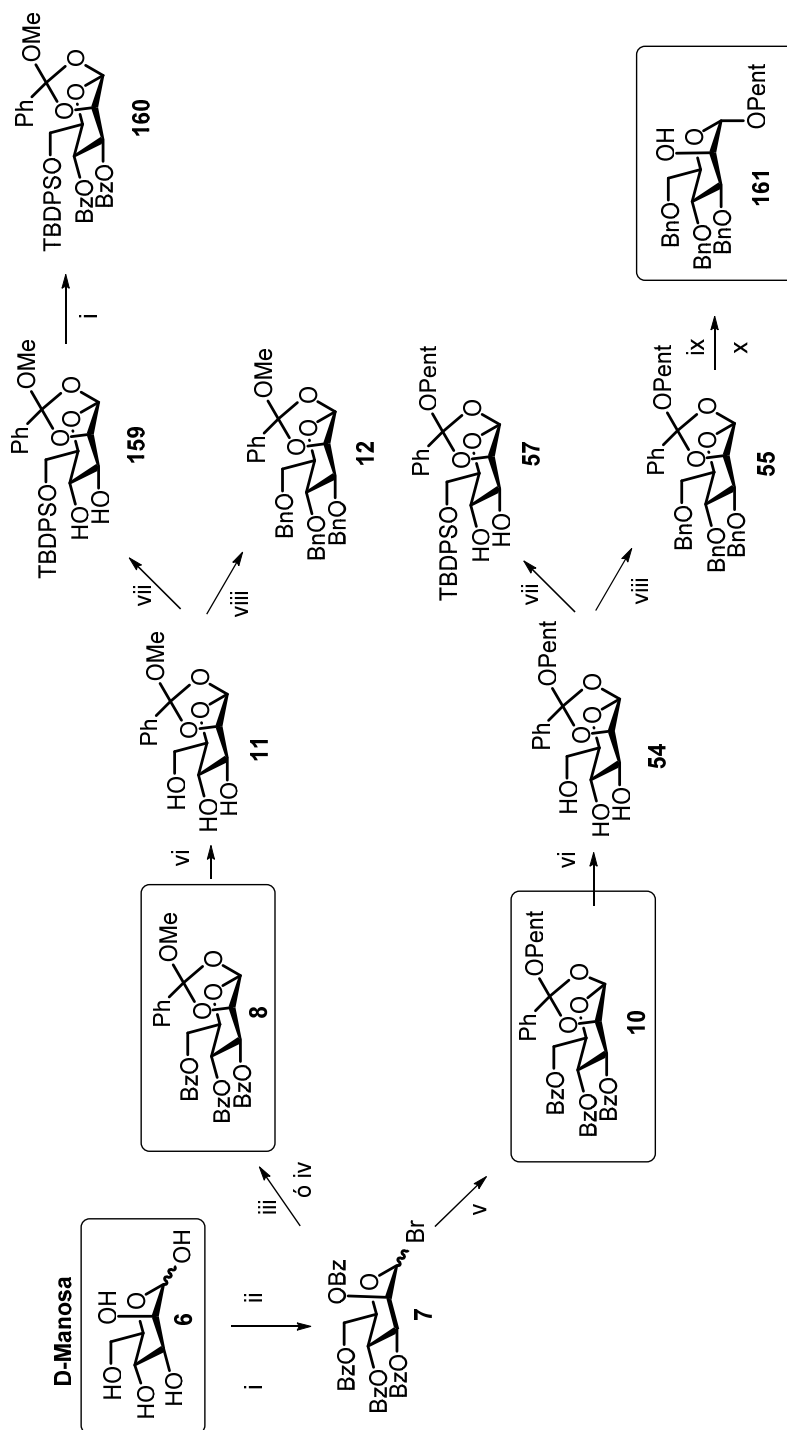
Por último, se siguieron varias estrategias **convergentes** que empleaban como productos de partida disacáridos y trisacáridos, dónde ya estarían preformados algunos de los enlaces α -1,2 y α -1,3 (*Esquema 3.12*). La glicosidación de éstos daría lugar a las estructuras oligosacáridicas ramificadas de interés.



Esquema 3.12. Tercera propuesta sintética para acceso al pentasacárido de PI88

3.3.1 Síntesis de materiales de partida.

Para poder llevar a cabo las reacciones de glicosidación propuestas en esta aproximación, se prepararon diferentes materiales de partida (dadores y aceptores). La síntesis de los MeOEs ya ha sido comentada anteriormente, pero a modo de resumen se muestra en el *Esquema 3.13*. A partir de los trioles **54** y **11**, se procedió a la bencilación y sililación selectiva según las condiciones habituales, para generar los OEs diferenciados **55**, **57**, **12**, y **159** respectivamente.

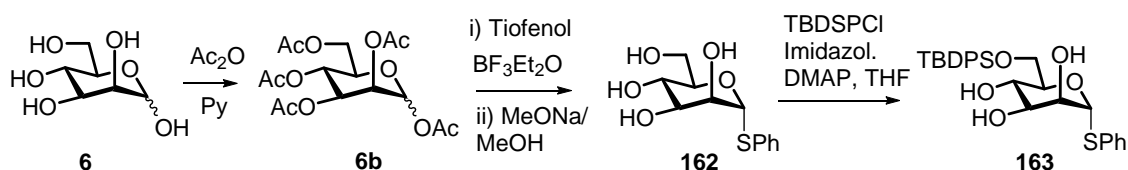


Esquema 3.13. Síntesis de dadores y aceptores de glicosilo derivados de 1,2-ortoésteres. Condiciones de reacción: i) BzCl, Pyr, 1 noche; ii) HBr/AcOH, CH₂Cl₂, 1 noche; iii) 2,6-lutidina, metanol (2 equiv.), Bu₄Ni, CH₂Cl₂, reflujo, 1 noche; ó iv) NaHCO₃, MeOH (10 equiv.), Bu₄Ni, MS 4 Å, CH₃CN, ta, 7 h; v) 2,6-lutidina, alcohol pentenilico (2 equiv.), Bu₄Ni, CH₂Cl₂, reflujo, 1 noche; vi) MeOH, Et₃N, 70 °C, 24 h; vii) Imidazol, TBDPSCI, DMAP, THF, 24 h; viii) NaH, BnBr, Bu₄NBr, DMF, ta, 24 h; ix) BF₃Et₂O; 1 h; x) MeONa/MeOH, 3 h

De acuerdo con esto, los 1,2 ortoésteres **8**, **10**, **54** y **11** se prepararon según el procedimiento comentando anteriormente. La benzoilación de **159**, condujo al dibenzoato **160**, que será empleado como dador de glicosilo.

Por otra parte, el reordenamiento catalizado por ácido del ortoéster de pentenilo **55**, generó el glicósido de pentenilo correspondiente, que al ser tratado en condiciones de desbenzoilación (MeONa/MeOH), dió lugar al producto **161**,¹³³ destinado a comportarse como aceptor en la formación del manósido Man- α -1,2-Man. Es de destacar que en este caso se pensó en incorporar un grupo pentenilo en posición anomérica, y no un grupo metilo, con el fin de facilitar el posible intercambio con otros espaciadores en posición anomérica conteniendo grupos azida o alquino, que podrían incluirse en estrategias de ensamblaje tipo “click” y harían posible su ligación a diferentes “*glicoarrays*”, para la generación de estructuras multivalentes²⁵⁷, o su participación en reacciones de metátesis.²⁵⁵

En cuanto a la formación de bloques que contuvieran enlaces Man α 1,3 en las aproximaciones convergentes, se decidió emplear como aceptor inicial el tioglicósido **163**.²⁵⁸ Para su preparación se trató D-manosa con anhídrido acético/piridina, y posterior reacción con tiofenol en medio ácido. El tratamiento con MeONa/MeOH, dio lugar al tioglicósido **162**, que se monosililó con TBDSCl, para dar **163** (Esquema 3.14).

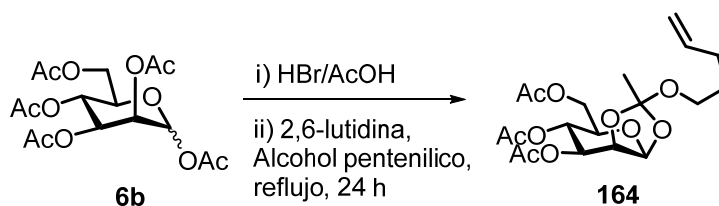


Esquema 3.14. Síntesis del aceptor **163**

²⁵⁷ Calvo-Flores, F.G.; García, I.-J.; Hernandez-Mateo, F.; Perez-Balderas, F.; Calvo-Asín, J.A.; Sanchez Vaquero, E.; Santoyo-González, F.; *Org. Lett.* **2000**, 2, 2499–2502

²⁵⁸ Lomas, M.M.; Khiar, N.; García, S.; Koessler, J.-L.; Nieto, P.M.; Rademacher, T. W. *Chem. Eur. J.* **2000**, 19, 3608–3621

Por otro lado, la bromación de **6b** y su tratamiento en condiciones de formación de 1,2-ortoésteres con el alcohol pentenílico,¹¹⁶ dio lugar a la formación del ortoacetato **164** (*Esquema 3.15*).

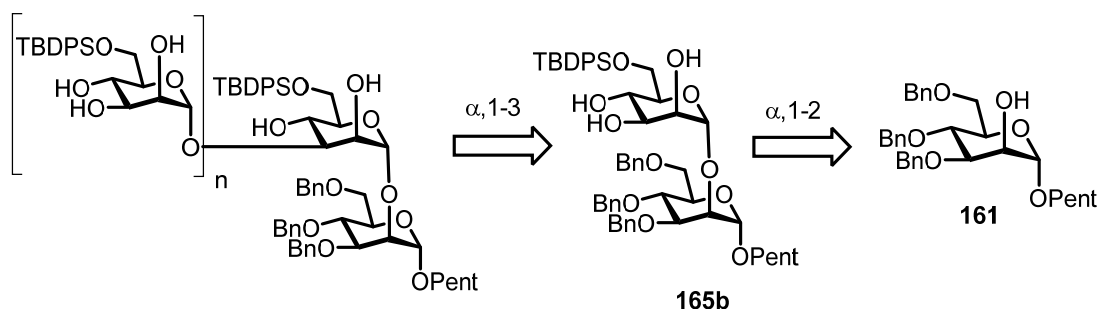


Esquema 3.15. Síntesis del OE **164**

3.3.2. Síntesis lineal: Primera aproximación sintética

3.3.2.1 Síntesis del disacárido (Man α -1,2-Man) y trisacárido (Man α -1,3-Man α -1,2-Man)

Nuestra primera aproximación retrosintética para el acceso a los oligosacáridos componentes del compuesto PI-88 en el *Esquema 3.16* incluye la formación inicial de un disacárido Man α -1,2-Man, seguida de glicosidaciones secuenciales para formar los enlaces α -1,3 ($n=1,2,3$).

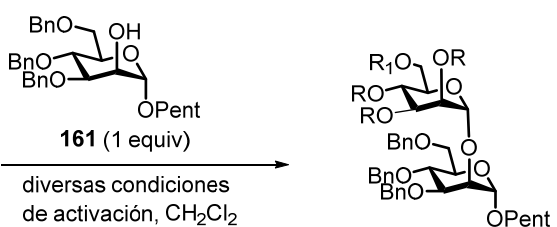
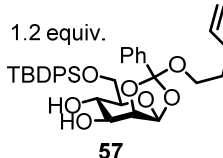
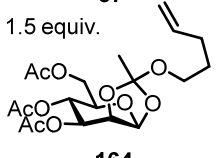
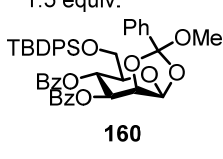
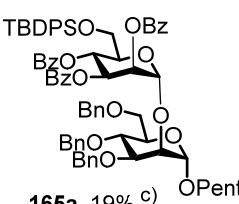
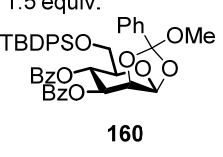
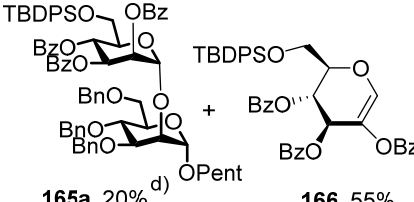
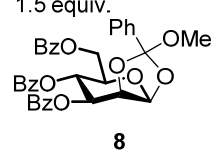
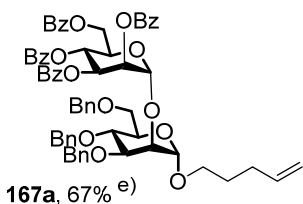


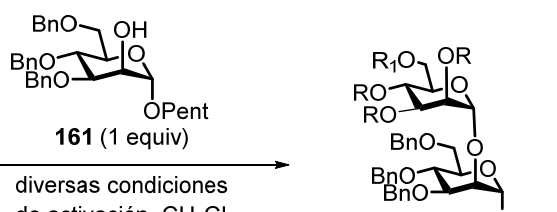
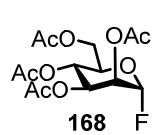
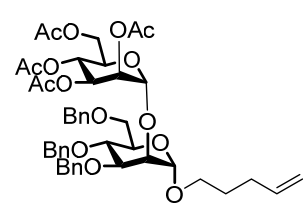
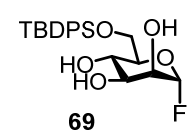
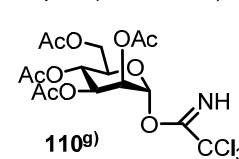
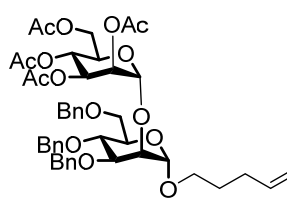
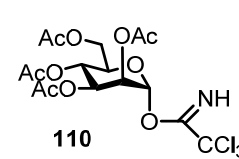
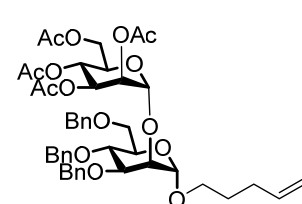
Esquema 3.16. Primera propuesta sintética para la obtención de oligomananos constituyentes del PI-88.

Con esta estrategia global, en primer lugar había que abordar la formación del enlace glicosídico Man α -1,2-Man. Este enlace resultó especialmente difícil de formar, y nos obligó a

ensayar la reacción de glicosidación del aceptor de glicosilo **161** frente a una variedad de dadores diferentes que aparecen recogidos en la *Tabla 3.1*

Tabla 3.1 Glicosidación de **161** con varios dadores de glicosilo en CH₂Cl₂

| Diferentes dadores de glicosilo | |  | |
|---------------------------------|---|--|--|
| entrada | dador | condiciones de reacción | Rendimiento |
| i | 1.2 equiv.  57 | NIS (1,1 equiv) Yb(OTf) ₃ (1.1 equiv.), MS 4Å, -20 °C | No se obtiene disacárido ^{a)} |
| ii | 1.5 equiv.  164 | NIS (1,5 equiv), Yb(OTf) ₃ (0.5 equiv.), MS 4Å, -0 °C | No se obtiene disacárido ^{b)} |
| iii | 1.5 equiv.  160 | BF ₃ ·Et ₂ O (3 equiv.), 10 min, -50 °C |  165a , 19% ^{c)} |
| iv | 1.5 equiv.  160 | MS 4Å AW 300 30 min, MW (200 W) |  165a , 20% ^{d)} 166 , 55% |
| v | 1.5 equiv.  8 | BF ₃ ·Et ₂ O (3 equiv.), 10 min, -30 °C |  167a , 67% ^{e)} |

| Diferentes dadores de glicosilo | |  | |
|---------------------------------|---|--|--|
| entrada | dador | condiciones de reacción | Rendimiento |
| vi | 1.5 Equiv.  168 | BF ₃ ·Et ₂ O (0.5 equiv.), 0 °C |  170a , 42 % |
| vii | 1.5 Equiv.  69 | Yb(OTf) ₃ (1.1 equiv.), MS 4Å, -10 °C | No se obtuvo disacárido ^{f)} |
| viii | 3 equiv. (2 adiciones)  110g) | BF ₃ ·Et ₂ O (0.5 equiv.), -30 °C |  170a , 44 % |
| ix | 3 equiv. (2 adiciones)  110 | MS 4Å AW 300, reflujo |  170a , 67 % |

a) Se obtuvo una mezcla compleja de reacción, sin poder aislar nada de disacárido, b) Se hidrolizó el dador, c) junto con un 34 % de traspuesto, d) junto con un 11 % de traspuesto, e) junto con un 28% de traspuesto, f) Se hidrolizó el dador, g) Sintetizado según: Chiara, J.L.; Encinas, L.; Diaz, B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2445-2448

En primer lugar se ensayó la glicosidación de **161** con los OEs de pentenilo **57** y **164** que se activaron con una fuente de iodo como NIS, y un ácido de Lewis como Yb(OTf)₃, en la línea de la experiencia previa del grupo sobre la activación de NPOEs. Sin embargo, (*entradas i* y *ii*, *Tabla 3.1*) los resultados obtenidos no fueron los esperados, ya que en ambos casos no se

detectó la formación del disacárido objetivo. En el primer caso (*entrada i*) se obtuvo una mezcla compleja de reacción, y en el segundo se obtuvo el dador de glicosilo hidrolizado (*entrada ii*).

A continuación, y pensando en la ventaja que supondría incluir la posición O-6 diferenciada, se ensayó el MeOE **160** como dador de glicosilo (*entrada iii*). La glicosidación de **161** con **160** mediada con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, dio lugar al disacárido objetivo con un 19 % de rendimiento, obteniéndose además un 34% de producto de transposición (glicósido de metilo). La activación de **160** con tamiz molecular lavado con ácido (*entrada iv*), dio lugar a un 20 % de disacárido **165a**, un 11% de glicósido de metilo, y un 55 % del 2-O-benzoil glical **166**.

El empleo del tribenzoil MeOE **8** (*entrada v*) como dador de glicosilo frente a **161** generó el correspondiente disacárido **167a** con un 67% de rendimiento, junto con un 28 % del producto de transposición. Este resultado, parecía indicar que la naturaleza del grupo protector en O-6 (sililo o benzoato), tenía gran trascendencia en el resultado de la glicosidación (*entradas iii y iv*, frente a *v*).

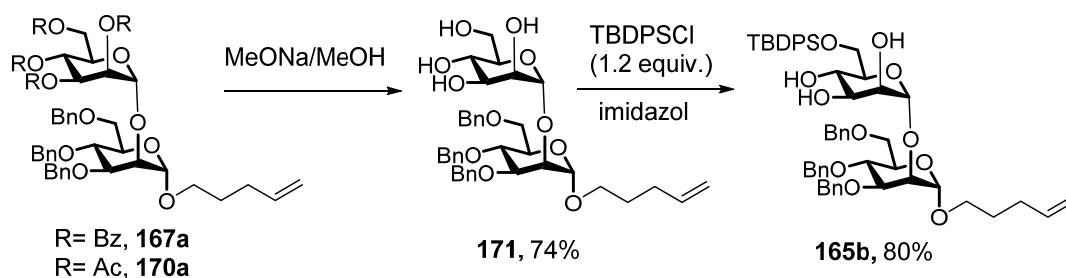
Como parte de la búsqueda de dadores de glicosilo para la formación del disacárido objetivo, se ensayaron también los fluoruros de glicosilo **168** y **69** como dadores (*entradas vi y vii*). En el primer caso, se obtuvo el disacárido con un 42% de rto., mientras que en el segundo caso, no se obtuvo el disacárido deseado, observándose la hidrólisis del dador de glicosilo.

Por último, se ensayó la glicosidación de **161** al tricloroacetimidato **110**, mediada por $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.5 equiv) (*entradas viii y ix*) y en presencia de tamiz molecular lavado con ácido. Estas reacciones dieron lugar a la formación del disacárido **170a** deseado, con rendimientos del 44% y 67% respectivamente.

Parecía entonces también fundamental que los grupos hidroxilo presentes en el dador, estuvieran protegidos, ya que en aquellos casos que los hidroxilos estaban libres, los resultados fueron insatisfactorios (*entradas i y vii*).

A la vista de los resultados mostrados en la *Tabla 3.1*, los mejores dadores de glicosilo y mejores condiciones que encontramos en la formación del disacárido Man- α -1,2-Man son las mostradas en las *entradas v y ix*, con el MeOE **160** activado con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, y el tricloroacetimidato acetilado **110** activado con tamiz molecular lavado con ácido.

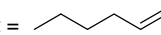
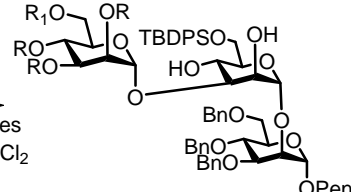
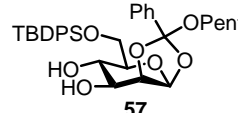
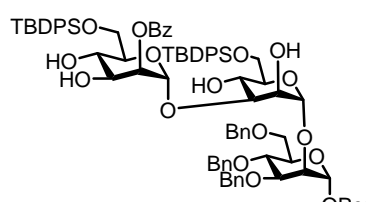
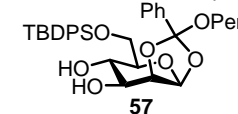
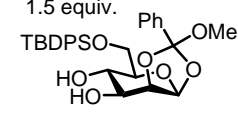
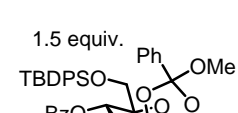
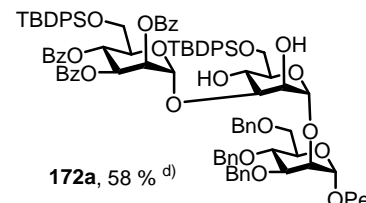
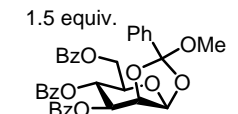
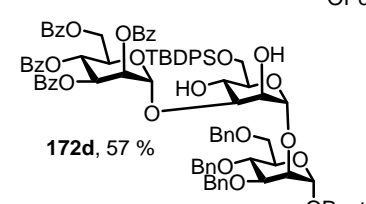
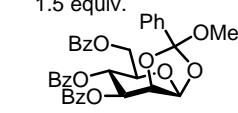
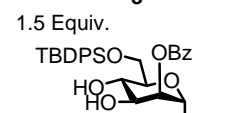
Una vez obtenido el disacárido Man- α -1,2-Man **167a** ó **170a**, era necesario proceder a la desprotección de los grupos acilo (BzO ó AcO), generando el correspondiente tetraol **171** (*Esquema 3.17*) que se silió para dar el producto **165b**, aceptor en la siguiente glicosidación, y que debería experimentar una glicosidación regioselectiva sobre la posición O-3 en concordancia con los antecedentes descritos.



Esquema 3.17. Síntesis del aceptor disacárido **165b**

Para la siguiente etapa, la formación del trisacárido Man- α -1,3-Man- α -1,2-Man, se procedió a evaluar la eficiencia de varios dadores de glicosilo frente al aceptor **165b** (*Tabla 3.2.*). En primer lugar se ensayó la glicosidación de **165b** con el **NPOE 57**, activado con NBS, en analogía a las condiciones ensayadas en trabajos previos del grupo con este tipo de dadores.⁷¹ En esta reacción se obtuvo el trisacárido **172b** deseado, aunque con bajo rendimiento (15%) (*entrada i*). Cuando la misma glicosidación se llevó a cabo cambiando la fuente de ión halonio NIS por NBS, se obtuvo una mezcla compleja de reacción, de la que no fue posible aislar el disacárido (*entrada ii*).

Tabla 3.2. Glicosidación del disacárido **165b** con varios dadores de glicosilo en CH₂Cl₂

| <div style="display: flex; align-items: center; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> Pent =  </div> <div style="text-align: center;"> 165b (1 equiv) diversas condiciones de activación, CH₂Cl₂ </div> <div style="text-align: center;">  </div> </div> | | | |
|---|---|--|--|
| entrada | dador | condiciones de reacción | Rendimiento |
| i | 2.2 equiv., en dos adiciones de 1.1 equiv.  57 | NBS (3 equiv.), BF ₃ ·Et ₂ O (0.3 equiv.), -30° C |  172b , 15 % |
| ii | 2.2 equiv., en dos adiciones de 1.1 equiv.  57 | NIS (1.1 equiv.), BF ₃ ·Et ₂ O (0.3 equiv.), -30° C | No se obtuvo el trisacárido ^{a)} |
| iii | 1.5 equiv.  159 | BF ₃ ·Et ₂ O (3.0 equiv.), -30 °C | 172b , 10 % ^{b)} |
| iv | 1.5 equiv.  160 | BF ₃ ·Et ₂ O (3.0 equiv.), -30 °C |  172a , 58 % ^{d)} |
| v | 1.5 equiv.  8 | BF ₃ ·Et ₂ O (3.0 equiv.), -30 °C |  172d , 57 % |
| vi | 1.5 equiv.  8 | MS 4Å AW 300 , reflujo | trazas del trisacárido ^{c)} |
| vii | 1.5 Equiv.  69 | YbOTf ₃ (1.5 equiv.) 0 °C, ta, MS 4Å | 172b , 17% ^{e)} |

^{a)} Mezcla compleja de reacción, ^{b)} junto con un 54% de traspuesto ^{c)} junto a un 44% de traspuesto,

^{d)} junto a un 20% de traspuesto, ^{e)} producto de hidrólisis del dador mayoritario

Posteriormente se ensayó la glicosidación de **165b** con tres MeOE's diferentemente sustituidos. La glicosidación de **165b** con el MeOE diol **159** (*entrada iii*) mediada por $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ generó únicamente un 10% del trisacárido esperado **172b**. La presencia de hidroxilos libres en el dador, parece ser de nuevo contraproducente en esta glicosidación. En esta línea, cuando se empleó el MeOE dibenzoilado análogo **160** como donador, la glicosidación de **165b** mediada por $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ permitió obtener el trisacárido **172a** con un 58% de rendimiento (*entrada iv*). Un rendimiento similar se obtuvo en la glicosidación de **165b** con el MeOE tribenzoilado **8** en condiciones análogas de reacción (*entrada v*). En el caso de **8**, la reacción bajo irradiación de microondas en presencia de AW 300 MS no generó trisacárido alguno (*entrada vi*).

Por último, el fluoruro de glicosilo **69**, con los hidroxilos en C-3 y C-4 libres, tampoco se comportó como un buen dador de glicosilo frente a **165b**, en una reacción mediada por $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, al generar el trisacárido **172b** en solo un 17% de rendimiento (*entrada vii*).

En este caso, y opuestamente a lo observado y ya comentado para la formación del enlace α -1,2, no parece relevante la presencia del grupo OTBDPS en posición O-6 ya que el resultado de la glicosidación de **8** y **160** conduce con rendimientos similares al trisacárido deseado (*entradas iv y v*, *Tabla 3.2*).

Desde un punto de vista estructural, la confirmación de la estructura de **172a** referente a su posición de glicosidación, se llevó a cabo por comparación de los espectros de ^1H -RMN del trisacárido **172c** (acetilado) y **172a** (sin acetilar) (*Figuras 3.2a y 3.2b*). En el espectro de ^1H RMN se observa que tras la acetilación de las posiciones con hidroxilos libres (C-2' y C-4'), los desplazamientos químicos de los protones que estaban en esas posiciones se desplazan a campo bajo (al estar ahora unidos a grupos AcO). De esta manera, se observó el desapantallamiento de las señales correspondientes a H-2' y H-4' (*Figura 3.2a*).²⁵⁹

²⁵⁹ Señales en ^1H -RMN para el producto **172c**: 5.46 (dd, $J = 3.4, 1.8$ Hz, 1H, H-2'), 5.41 (dd, $J = 9.9$ Hz, 1H, H-4')

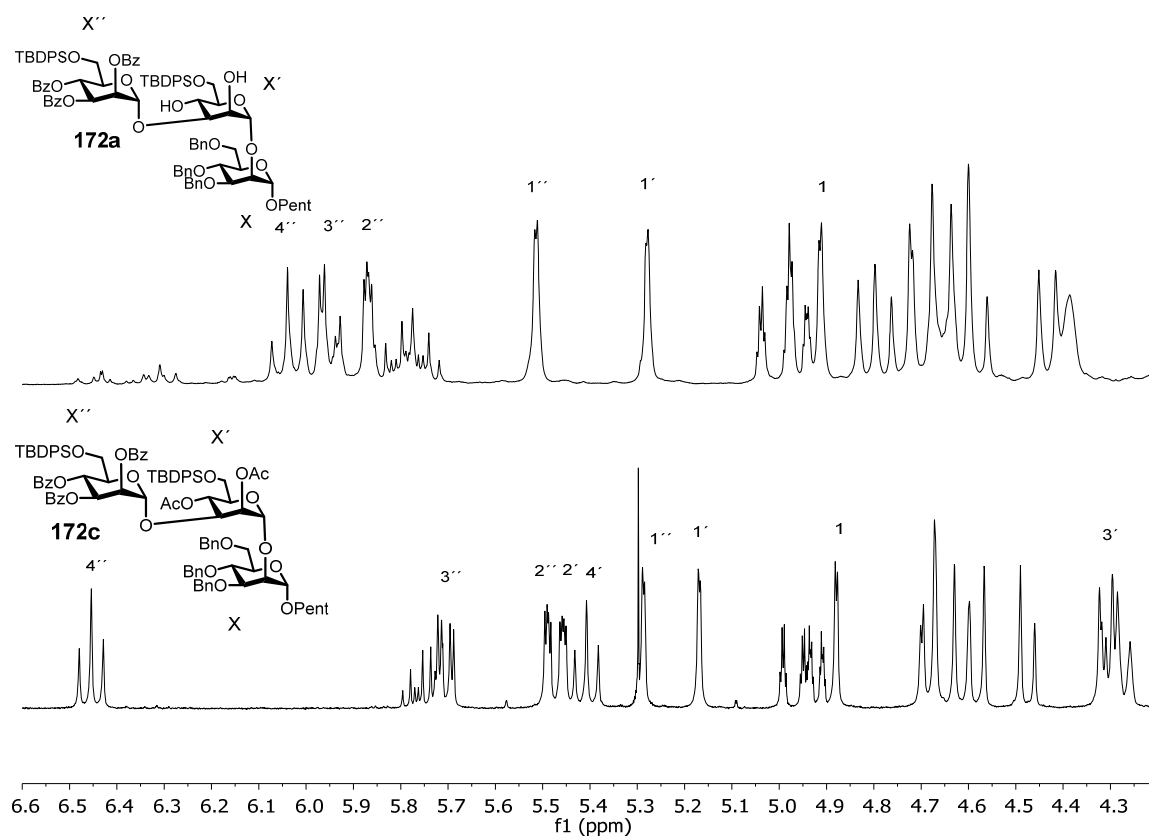


Figura 3.2a. Espectros de ^1H RMN del trisacárido **172a** (sin acetilar) y **172c** (acetilado).

Adicionalmente, con el apoyo de espectros bidimensionales (HSQC y COSY) (*figura 3.8b*), se pudo confirmar la asignación de las diferentes señales demostrando que la posición O-3', (tiene correlación con la posición O-2' y O-1'), no esta acetilada, y si glicosidada.

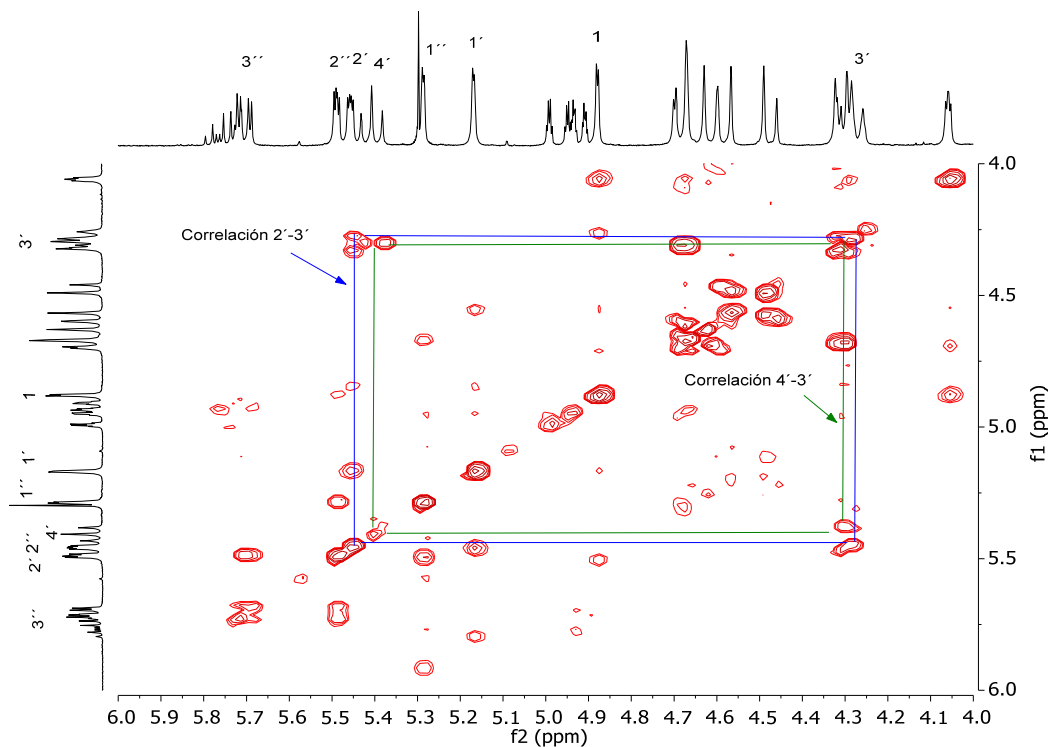
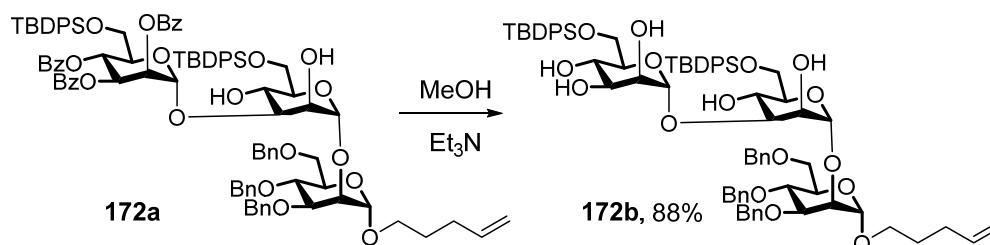


Figura 3.2b. Espectro de ^1H COSY del derivado trisacárido **172c**

3.3.3.2. Síntesis del tetrasacárido y pentasacárido constituyentes del compuesto PI88

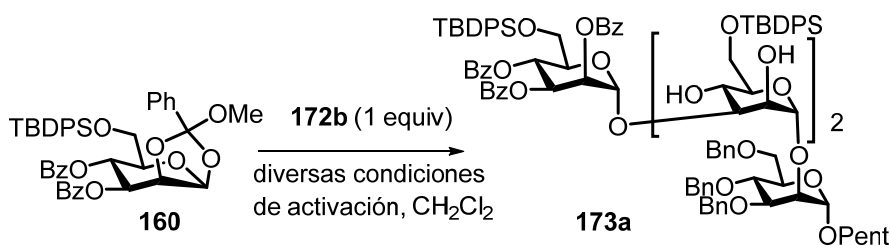
La desprotección de los grupos benzoato en **172a**, por tratamiento con $\text{Et}_3\text{N}/\text{MeOH}$, generó el pentaol aceptor **172b** (88 %), que será empleado en la preparación del tetrasacárido **173a** (Esquema 3.18).



Esquema 3.18. Preparación del pentaol aceptor **172b**

La reacción de este trisacárido con el dador de glicosilo **160**, bajo diferentes condiciones de reacción (Tabla 3.3), condujo al tetrasacárido **173a**, aunque con rendimientos no superiores al 10% (entrada 1).

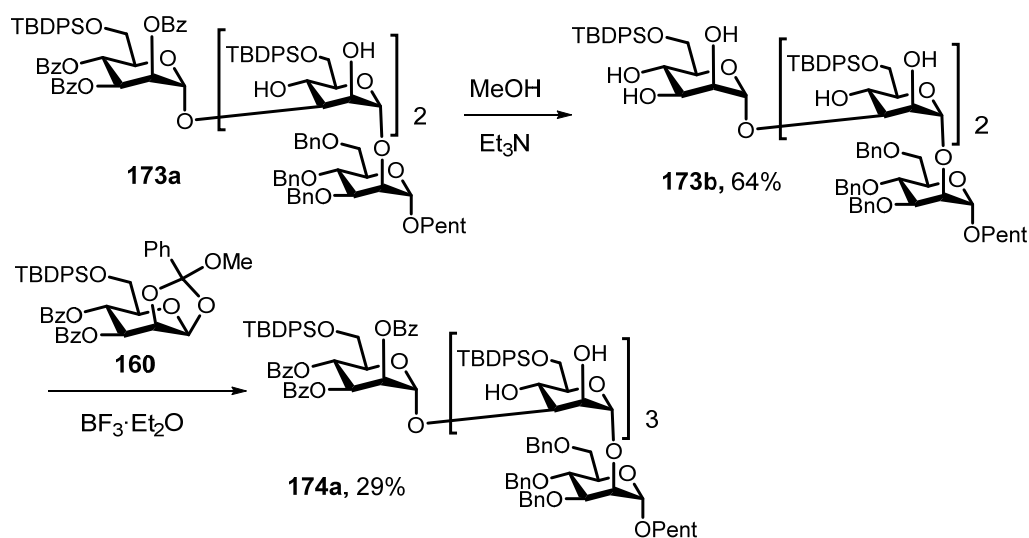
Tabla 3.3. Síntesis del tetrasacárido **173a**



| entrada | condiciones de reacción | Rendimiento |
|---------|---|--------------------|
| 1 | $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (2.0 equiv.), -30 °C | 10% ^{a)} |
| 2 | $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (3.0 equiv.), -30 °C | 4% ^{b)} |
| 3 | 4 Å AW 300 MS, reflujo | -- % ^{c)} |

^{a)} Mayoritariamente producto de trasposición, ^{b)} 61 % de producto de trasposición, ^{c)} El dador se hidroliza

Este tetrasacárido **173a** se desbenzoiló, por tratamiento con $\text{MeOH}/\text{Et}_3\text{N}$ para generar el heptaol **173b** que sirvió de aceptor para la siguiente glicosidación con el MeOE **160**, para dar lugar a la formación del pentasacárido **174a** (29%) (Esquema 3.19).



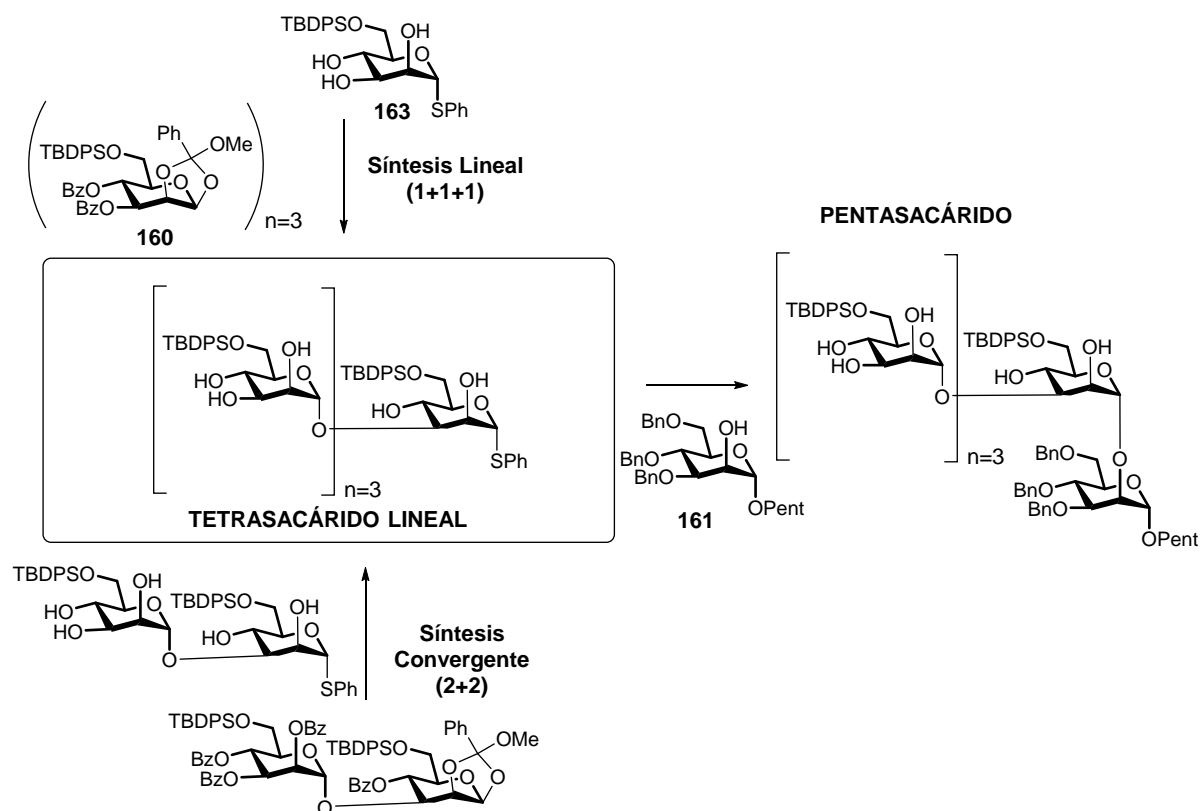
Esquema 3.19 Síntesis del pentasacárido **174a**

Evaluando de forma global esta primera propuesta sintética, podemos decir que la aproximación lineal nos ha permitido obtener el pentasacárido buscado, pero con un rendimiento global pobre. Es de destacar la variabilidad de los rendimientos observados para cada etapa de glicosidación, que además no es compatible con dadores de glicosilo que contengan hidroxilos libres, y que aún con dadores completamente protegidos los rendimientos son moderados. Sin embargo, sí que es importante reseñar que se realiza la glicosidación sobre aceptores conteniendo triol, pentaol y heptaol, y que la reacción transcurre con total regioselectividad, no detectándose otros posibles glicósidos. No obstante, los bajos rendimientos obtenidos nos llevaron a ensayar otras alternativas.

3.3.3. Segunda aproximación sintética

En esta aproximación se planteó como primer objetivo la síntesis de un tetrasacárido lineal con uniones α -1,3, para lo que se propusieron dos métodos: una **síntesis lineal (1+1+1+1)**, y una **síntesis convergente (2+2)** (*Esquema 3.20*).

Como segundo objetivo, se planteó una glicosidación α -1,2 del tetrasacárido resultante con un aceptor adecuado para obtener el pentasacárido final.



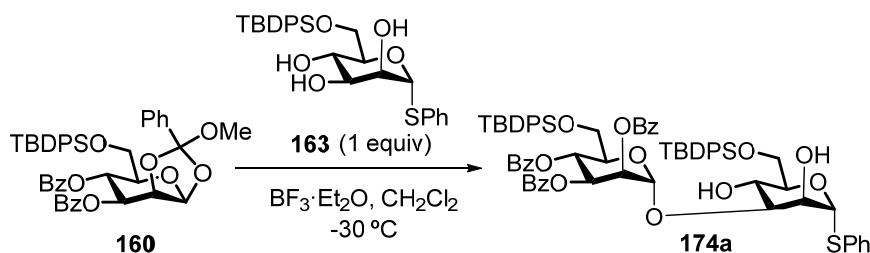
Esquema 3.20. Segunda aproximación sintética propuesta para la síntesis del tetrasacárido y pentasacárido componentes de PI-88

3.3.3.1. Síntesis Lineal (1+1+1+1) del tetrasácarido con uniones α -1,3

En la síntesis lineal, se empleó como único dador de glicosilo el MeOE **160**, y como aceptor de glicosilo el tioglicósido **163**.

En primer término, se ensayaron diferentes condiciones de reacción para la formación del disacárido lineal Man- α -1,3-Man, empleando como promotor $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (Tabla 3.4), variando el número de equivalentes de dador y promotor, así como el empleo de adiciones secuenciales de dador y promotor una vez iniciada la reacción (cada 10 minutos), manteniendo en todo momento la temperatura a -30°C .

Tabla 3.4 Optimización de las condiciones de glicosidación en la síntesis del disacárido **174a**.

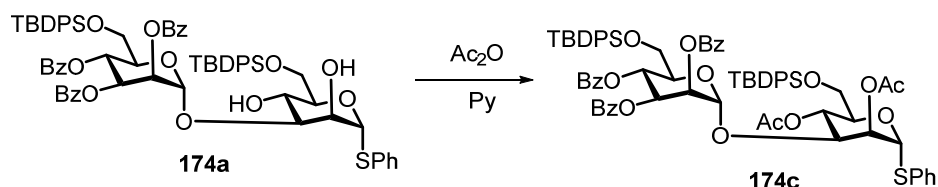


| entrada | n° de adiciones | equiv. dador/ equiv. ácido | equiv. totales dador/ácido | Rendimiento disacárido 174a |
|---------|-----------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
| 1 | 1 | 2/6 | 2/6 | 58% |
| 2 | 1 | 2.2/6.6 | 2.2/6.6 | 59% |
| 3 | 2 | 1/2 | 2/4 | 57% |
| 4 | 3 | 1.5/3 | 4.5/9 | 75% |
| 5 | 3 | 1/2 | 3/6 | 80% |

De los resultados mostrados en la Tabla 3.4 pudimos observar que las condiciones mostradas en la entrada 5, con tres adiciones de 1 equiv. de dador y 2 equiv. de ácido permitieron obtener el disacárido **174a** con un 80% de rto. siendo consideradas ideales para este

objetivo. El efectuar varias adiciones de dador y ácido, fue una ventaja sintética, corroborada al comparar el 58% de rendimiento obtenido en la síntesis de **174a** mediante una única adición (*entrada 1*), frente al 80% obtenido (*entrada 5*) con adiciones múltiples. Aunque esta última técnica implicó un mayor gasto de dador de glicosilo, en nuestra opinión resultó más eficiente disponer de más disacárido (sintéticamente más valioso) que tratar de emplear menor cantidad de dador de glicosilo (de menor complejidad sintética).

Una fracción del disacárido **174a** obtenido bajo estas condiciones, fue acetilada para su caracterización (**174c**, *Esquema 3.21*).



Esquema 3.21. Acetilación del disacárido **174a** para su caracterización como **174c**

En la *Figura 3.4* se muestran los espectros de RMN ^1H COSY y HSQC de ambos productos. En el espectro del producto acetilado se observó la aparición de nuevas señales a 5.53-5.45 ppm, correspondientes a los protones de H-4 y H-2 acetilados, mostrando que la señal de H-3 se encontraba a un desplazamiento menor. Por otro lado, en el espectro RMN- ^1H COSY, se observó la correlación de la señal correspondiente a H-3 (sin acetilar) con las señales de los protones H-4 y H-2 que se encontraban acetilados, por lo que se pudo demostrar que esta posición (H-3) estaba glicosidada.²⁶⁰

²⁶⁰ Señales en ^1H -RMN del producto **174c** : 5.53-5.45 ppm (m, 2H, H-4, H-2), 4.25-4.20 ppm (m, 1H, H-3)

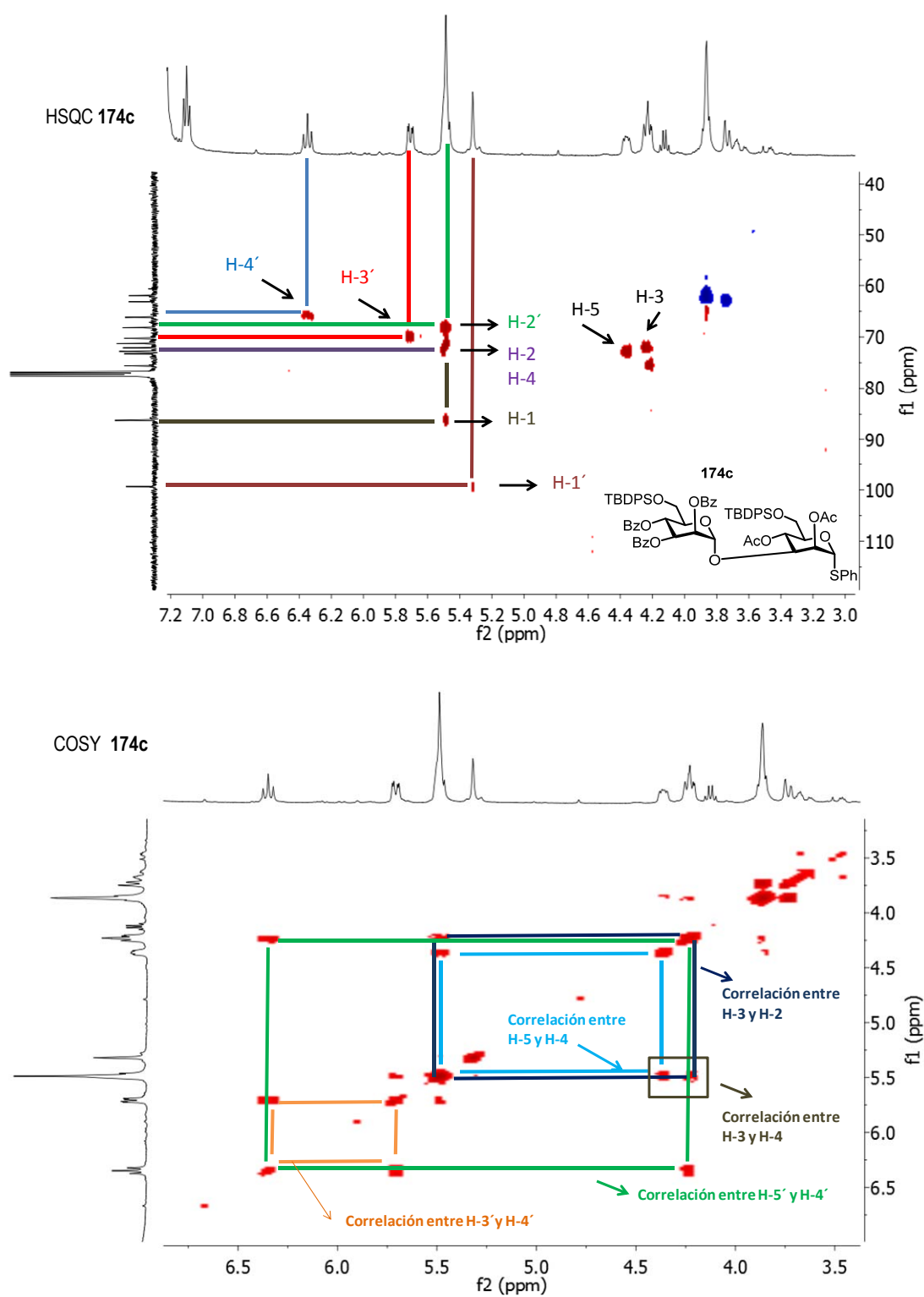
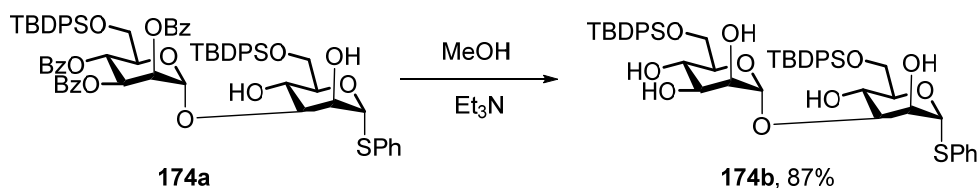


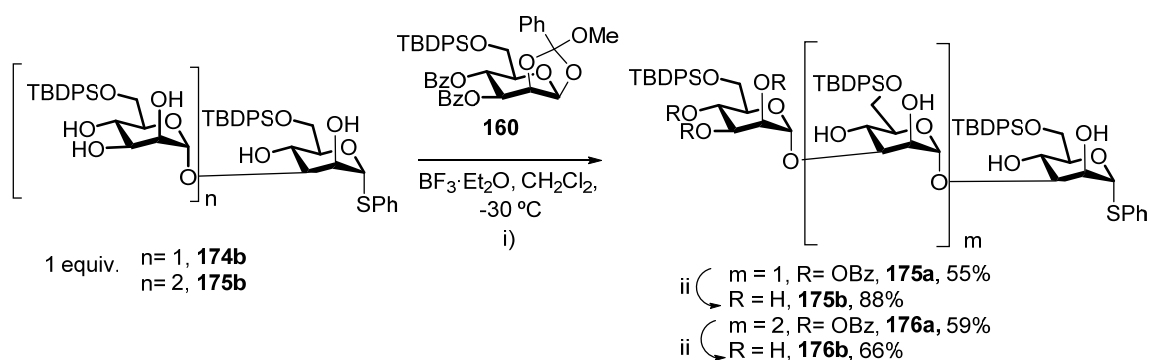
Figura 3.4. Espectros RMN COSY y HSQC del producto 174c

Una vez obtenido el disacárido **174a**, el siguiente paso fue la generación del disacárido aceptor. La desbenzoilación por tratamiento con MeOH/Et₃N dio lugar a la formación del pentaol **174b** con un 87% de rendimiento (*Esquema 3.22*).



Esquema 3.22. Síntesis del aceptor **174b**

De esta manera, con la repetición de las etapas de glicosidación (con el dador **160**) y desprotección se pudieron obtener los correspondientes oligosacáridos **175a** y **176a** (*Esquema 3.23*). La desbenzoilación de este último, condujo al tetrasacárido **176b**, que sería empleado en posteriores ensayos de glicosidación para la formación de un pentasacárido lineal (*vide infra*, *Esquema 3.29*).

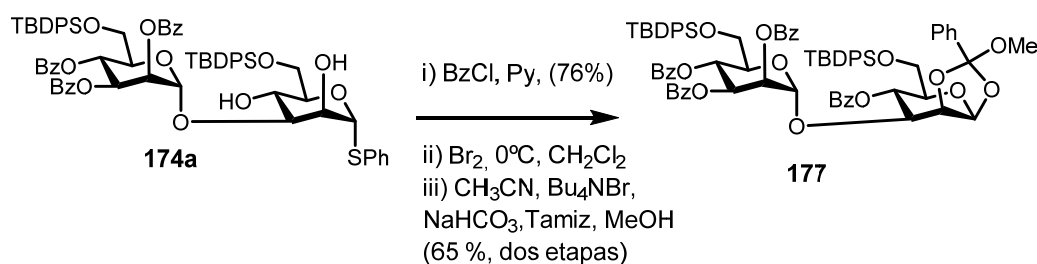


- i) Condiciones de glicosidación: 2 equiv. de dador, y 6 equiv. de ácido;
 ii) Condiciones de desbenzoilación : MeOH (25 ml/mmol) / Et₃N (6 ml/mmol), 70 °C

Esquema 3.23. Síntesis del trisacárido **175a** y tetrasacárido **176a** lineal

3.3.3.2. Síntesis convergente (2+2) del tetrasácarido Man- α -1,3-Man- α -1,3-Man- α -1,3-Man

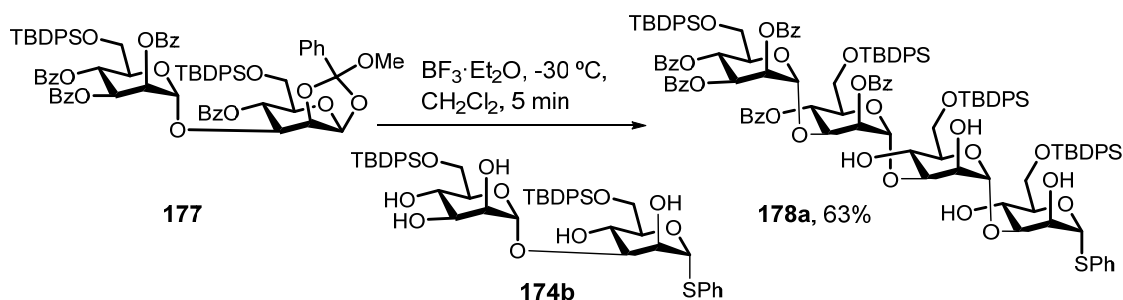
Paralelamente, se desarrolló una estrategia convergente para el acceso al tetrasácarido lineal **178a** (análogo sintético de **176a**), empleando como dador de glicosilo el disacárido OE **177**, cuya síntesis, por transformación del tioglicósido **174a**, se detalla en el Esquema 3.24.



Esquema 3.24. Síntesis del disacárido OE **177**

La síntesis del MeOE **177**, se abordó en tres etapas desde el disacárido **174a**: i) benzoilación (cloruro de benzoilo, en piridina) ii) transformación del tioglicósido en bromuro de glicosilo (bromo, 0 °C), y iii) transformación del bromuro de glicosilo (sin purificar) en el MeOE **177** en las condiciones¹⁴³ descritas anteriormente en el Capítulo 1 (39-65% rto. en tres etapas).

Por último, la glicosidación del tioglicósido aceptor **174b** (1 equiv.), con el MeOE disacárido dador **177** condujo a la formación del tetrasácarido **178a** (63% rto) (Esquema 3.25).

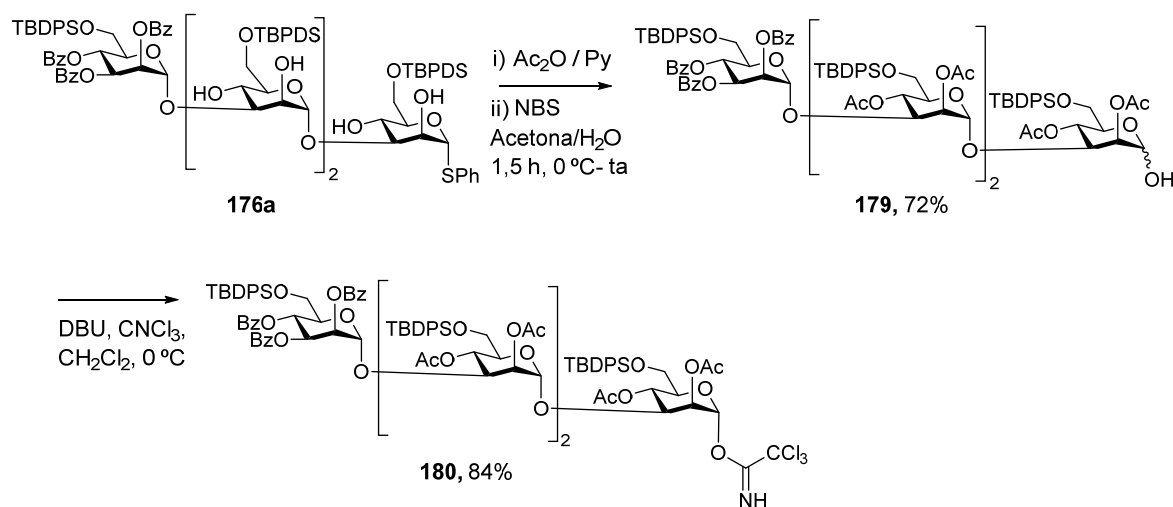


Esquema 3.25. Síntesis convergente del tetrasácarido lineal **178a**

3.3.3.3. Síntesis del pentasacárido Man- α -1,3-Man- α -1,3-Man- α -1,2-Man

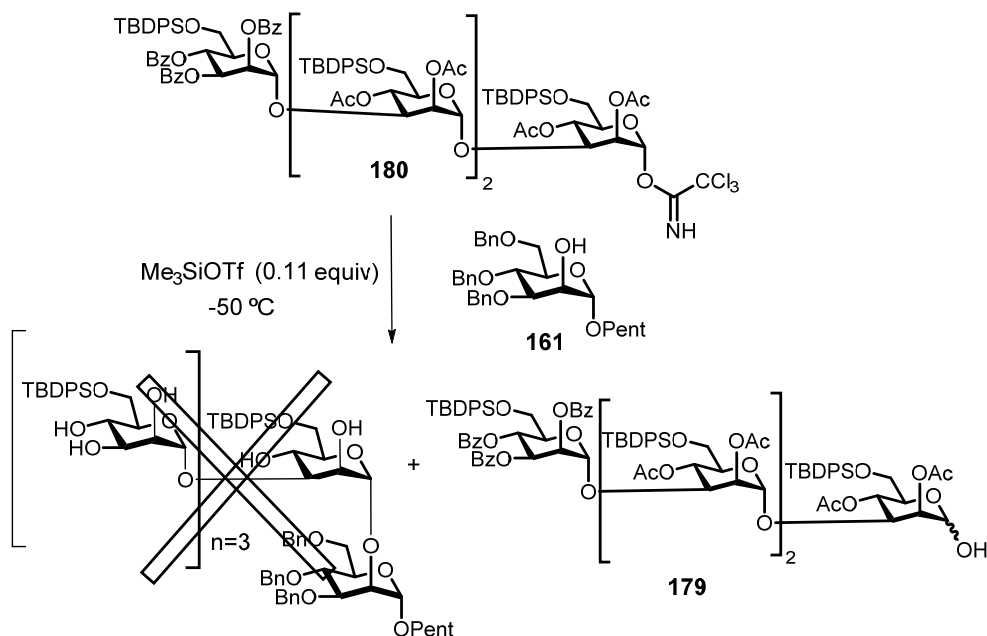
La etapa final en esta aproximación sería la glicosidación del aceptor **161**, con alguno de los tetrasacáridos lineales Man- α -1,3-Man- α -1,3-Man sintetizado anteriormente (**176a** en la síntesis lineal, ó **178a** en la síntesis convergente), para generar así el pentasacárido ramificado objetivo.

En base a algunos resultados obtenidos en los intentos de formación de este enlace glicosídico, pensamos que la mejor opción sería emplear como dador de glicosilo un tricloroacetimidato derivado del tetrasacárido. Por este motivo se derivatizó el tetrasacárido lineal **176a** de la forma que se detalla en el *Esquema 3.26*. La acetilación de **176a**, en las condiciones habituales ($\text{Ac}_2\text{O}/\text{Py}$), y tratamiento con NBS en una mezcla de acetona/agua, dio lugar a la formación del hemiacetal **179** (72%).



Esquema 3.26. Síntesis del dador de glicosilo **180**

Este hemiacetal **179** se transformó mediante el empleo de DBU, tricloroacetnitrilo (CCl_3CN) en CH_2Cl_2 , a $0 ^\circ\text{C}$ en el correspondiente tricloroacetimidato **180** (84 %) que se hizo reaccionar inmediatamente con el aceptor **161**, empleando triflato de trimetilsililo (Me_3SiOTf , 0.11 equiv) a $-50 ^\circ\text{C}$ como promotor (*Esquema 3.27*).

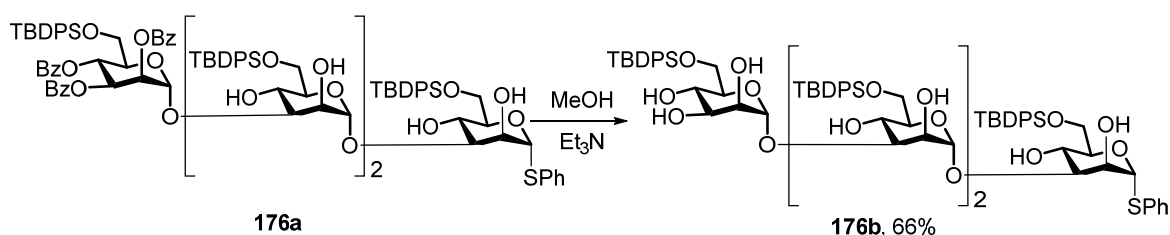


Esquema 3.27. Tentativa de glicosidación del tricloroacetimidato **180** con el aceptor **161**

Sin embargo, el pentasacárido objetivo no pudo ser detectado en el medio de reacción. Como resultado de la reacción solo recuperamos el tricloroacetimidato hidrolizado, y aceptor sin reaccionar. Debido a este resultado, concluimos que esta aproximación no es válida para la construcción de los oligosacáridos constituyentes del PI-88, ya que falla la glicosidación para la incorporación de la unión α -1,2. Sin embargo, sí parece una buena aproximación para la construcción de cadenas de oligosacáridos de manosa con uniones α -1,3. Con el fin de comprobarlo, decidimos ver si podíamos continuar añadiendo más unidades, y nos planteamos llevar a cabo la formación de oligomananos de mayor tamaño.

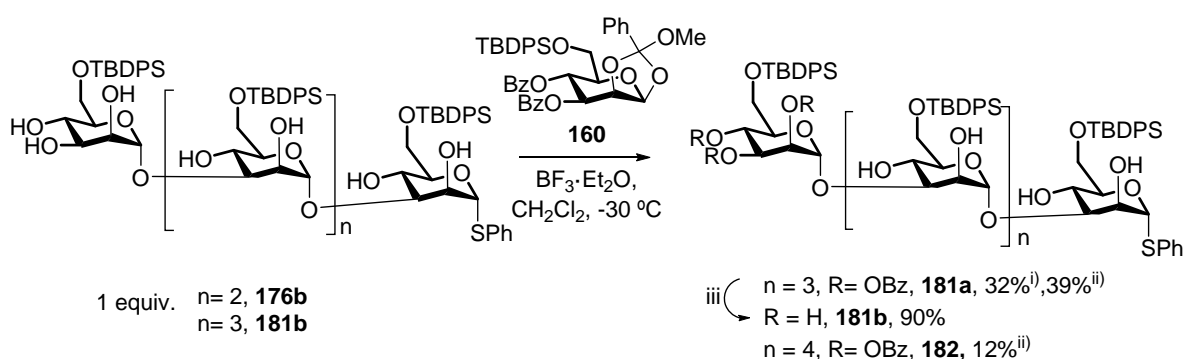
3.3.3.4. Síntesis lineal de un hexasacárido.

La desprotección del tetrasacárido **176a** (MeOH/Et₃N) generó un nuevo aceptor **176b**, con un 66% de rto. (Esquema 3.28).



Esquema 3.28. Desprotección del tetrasacárido **176a**, para dar el aceptor **176b**

La glicosidación del aceptor **176b**, con nueve grupos hidroxilo, con el MeOE **160** (BF₃·Et₂O, -30 °C, CH₂Cl₂) dio lugar a la formación del pentasacárido **181a** con un 32 % de rto. Este rendimiento fue mejorado hasta un 39% cuando la reacción se llevó a cabo con dos adiciones de dador y ácido. La desbenzoilación de éste último, generó un nuevo aceptor **181b** (90% rto.), con once grupos hidroxilo libres, que se glicosidó selectivamente con **160** (dos adiciones de dador y ácido) para generar el hexasacárido lineal **182** (12% rto.)(Esquema 3.29).

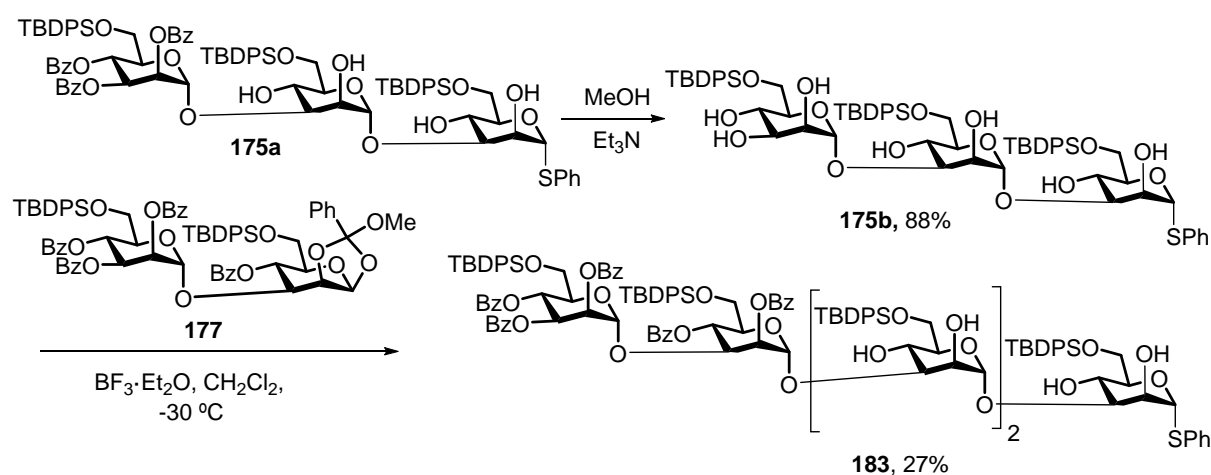


- i) Condiciones de glicosidación 1: Una única adición de 2 equiv. de dador, y 6 equiv. de ácido; ii) Condiciones de glicosidación 2: Dos adiciones de 1 equiv. de dador y 2 equiv. de ácido
iii) Condiciones de desbenzoilación : MeOH 25 ml/mmol / Et₃N (6 ml/mmol), 70 °C

Esquema 3.29. Síntesis de los pentasacáridos y hexasacáridos lineales **181a** y **182**

3.3.3.5 Síntesis convergente de un pentamano.

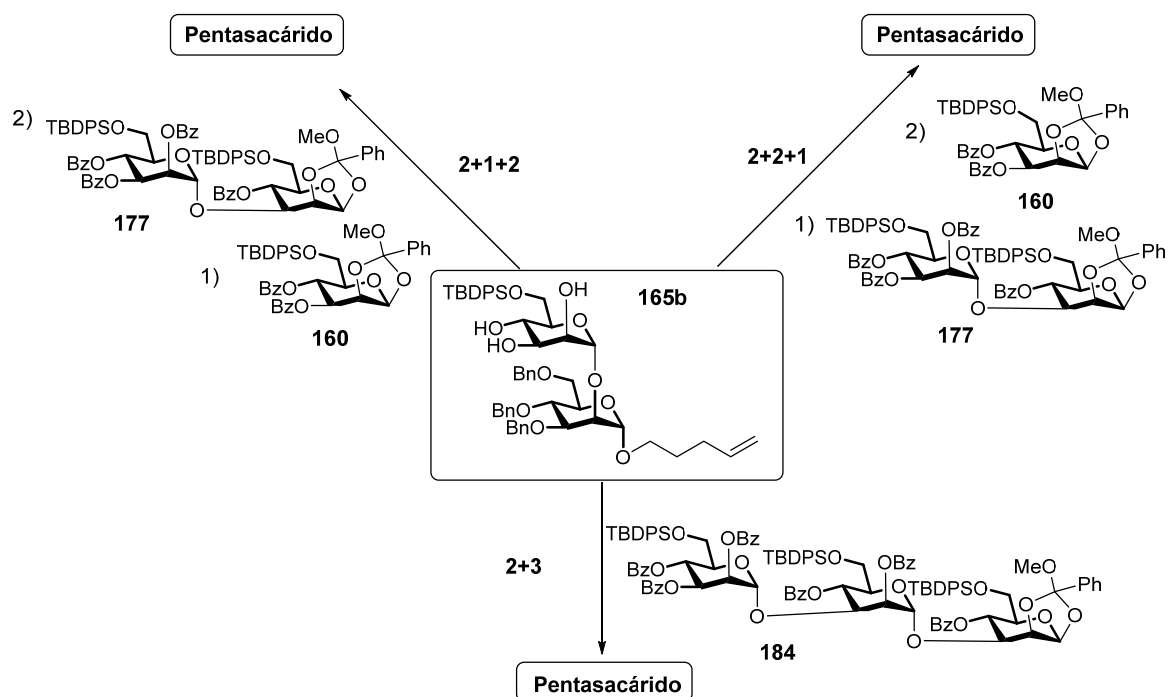
Por otro lado, y extendiendo los estudios en reacciones de glicosidación convergentes con dadores de glicosilo disacáridos OEs, se glicosidó el trisacárido aceptor **175b** obtenido de la desprotección de **175a** con MeOH/Et₃N, con el disacárido OE **177**, para dar lugar a la formación del pentasacárido **183**, con un rendimiento del 27% (Esquema 3.30).



Esquema 3.30. Generación del aceptor **175b**, y glicosidación con **177**, para dar el pentasacárido **183**.

3.3.4. Tercera aproximación sintética al pentasacárido PI-88

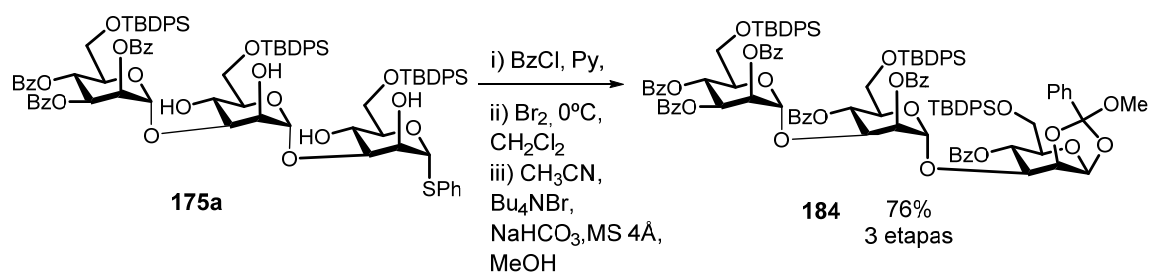
Como continuación de nuestros ensayos, se evaluaron por último tres estrategias convergentes para la síntesis del pentasacárido presente en el compuesto PI-88 (Esquema 3.31). Estas estrategias presentaban la analogía de utilizar un disacárido aceptor común **165b**, formado en una etapa inicial, que contiene la unidad Man- α -1,2-Man, el cual sería glicosidado frente a los dadores de glicosilo **160**, **177** y **184** para generar el pentasacárido deseado.



Esquema 3.31 Estrategias convergentes para la síntesis del pentasacárido ramificado

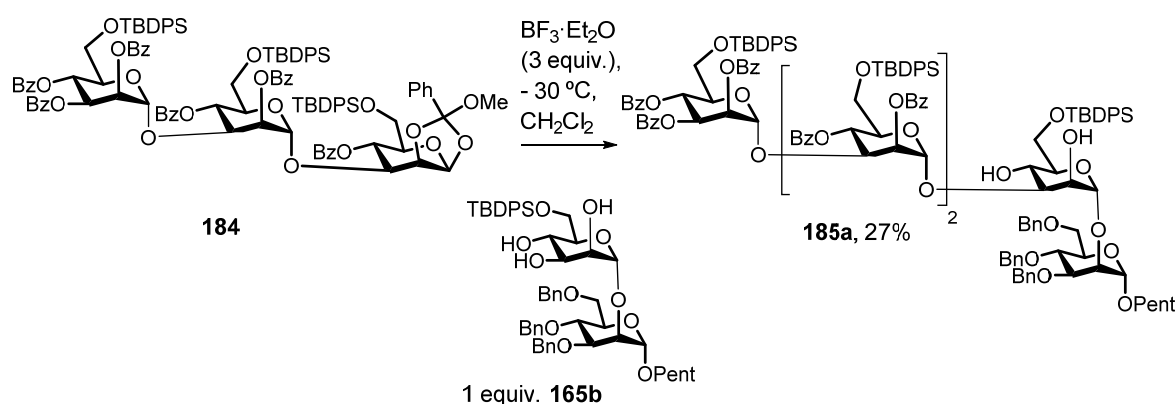
3.3.4.1. Síntesis convergente (2+3).

La síntesis del dador de glicosilo **184** se llevó a cabo aplicando la misma metodología empleada en la síntesis de su análogo **177** (*Esquema 3.24*). De esta forma, desde el trisacárido **175a**, y después de las etapas de benzoilación, bromación y formación de ortoéster, se llegó al producto **184**, con un rendimiento del 76% en tres etapas (*Esquema 3.32*).



Esquema 3.32. Síntesis del trisacárido OE **184**

Posteriormente, y mediante una **reacción 2+3**, el disacárido aceptor **165b** se glicosidó frente al trisacárido OE **184**, para generar el pentasacárido **185a** (27%) (*Esquema 3.33*). Este producto se acetiló para su caracterización, y para demostrar que la glicosidación se da de forma regioselectiva en la posición O-3 del aceptor (*ver 185c en parte experimental*). De esta forma, en una sola etapa sintética desde el dador y aceptor preformado, fue posible llegar al pentasacárido objetivo.



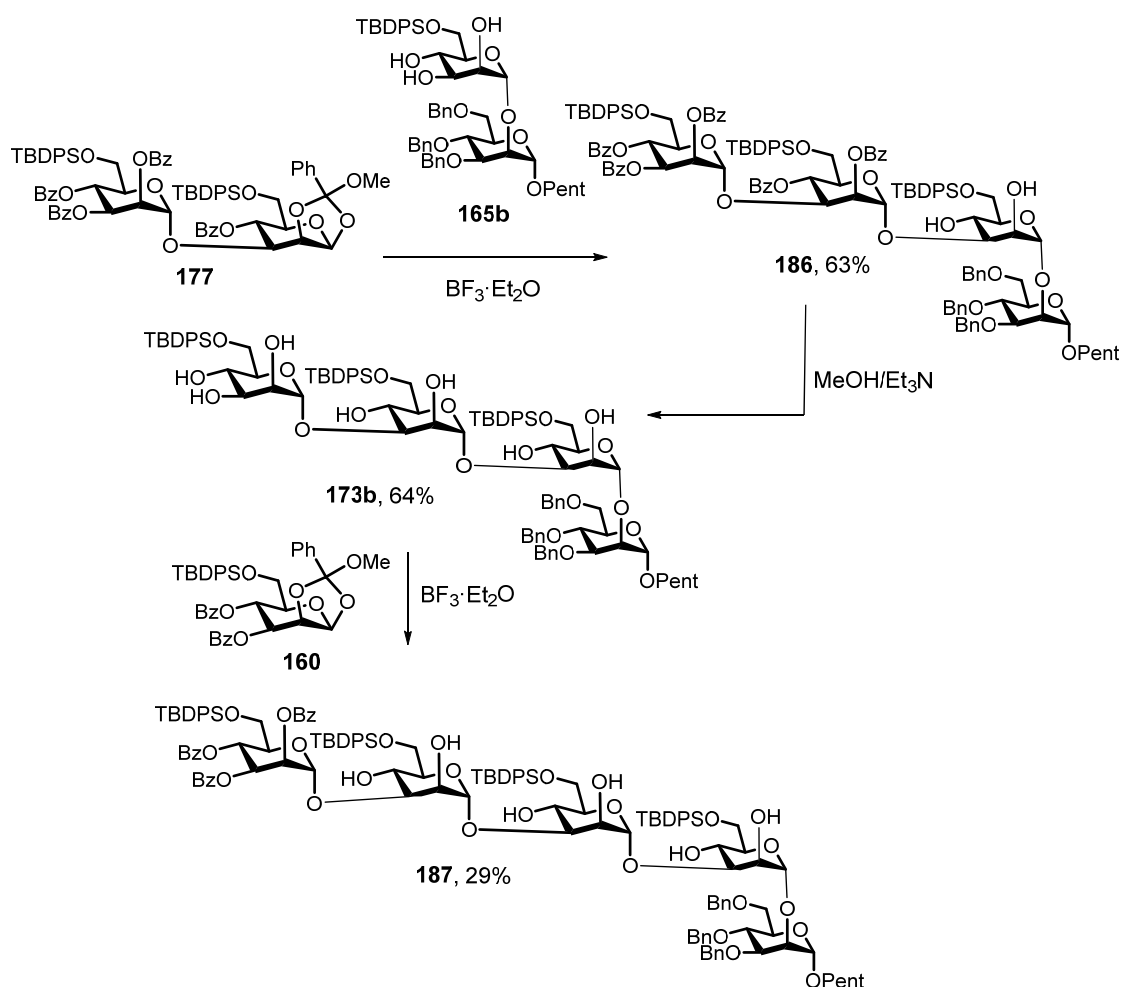
Esquema 3.33. Síntesis convergente (2+3) del pentasacárido **185**

3.3.4.2. Síntesis convergente (2+2+1)

En el desarrollo de esta síntesis se ensayó la glicosidación del dador de glicosilo **177**, con el aceptor disacárido **165b** (*Esquema 3.34*). Una **reacción (2+2)**, bajo las condiciones habituales de glicosidación, que dio lugar a la formación del tetrasacárido **186** con un 63 % de rendimiento. De esta forma se llegó a un producto análogo sintéticamente a **173a**, ya que ambos darían el producto **173b** tras la desprotección de los grupos benzoato (comparar *Esquemas 3.18 y 3.34*).

Este tetrasacárido se trató con la mezcla MeOH/Et₃N para dar lugar al producto desbenzoilado **173b** con un 64%, el cual se empleó como aceptor frente al dador de glicosilo **160** para llegar nuevamente al pentasacárido ramificado **187**, con un 29% de rendimiento, completando la **síntesis convergente (2+2+1)** (*Esquema 3.34*).

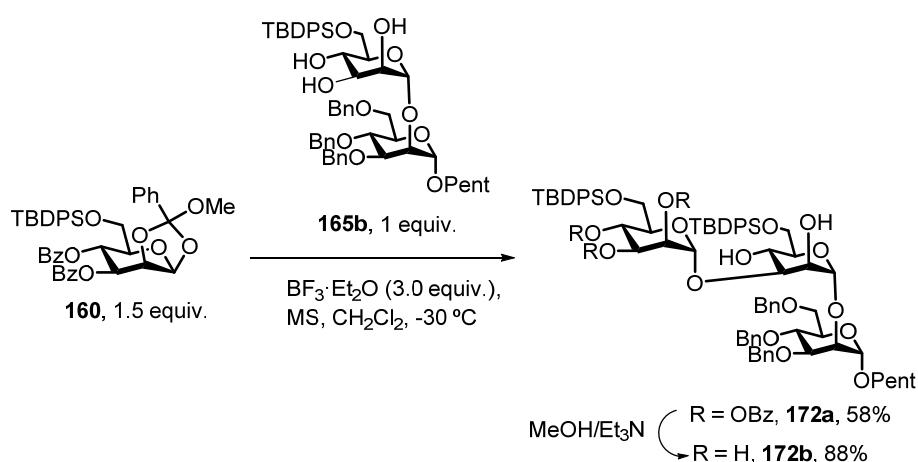
Es de destacar, que a través de la síntesis lineal comentada anteriormente se llegó al tetrasacárido **173a** con un rendimiento máximo del 10% (Tabla 3.3), significativamente menor que el aquí obtenido para su análogo **186** (63%). Además, la síntesis lineal presentaba más etapas sintéticas, lo que demostró entonces la conveniencia de llevar a cabo una síntesis convergente.



Esquema 3.34. Síntesis convergente (2+2+1) del pentasacárido **187**

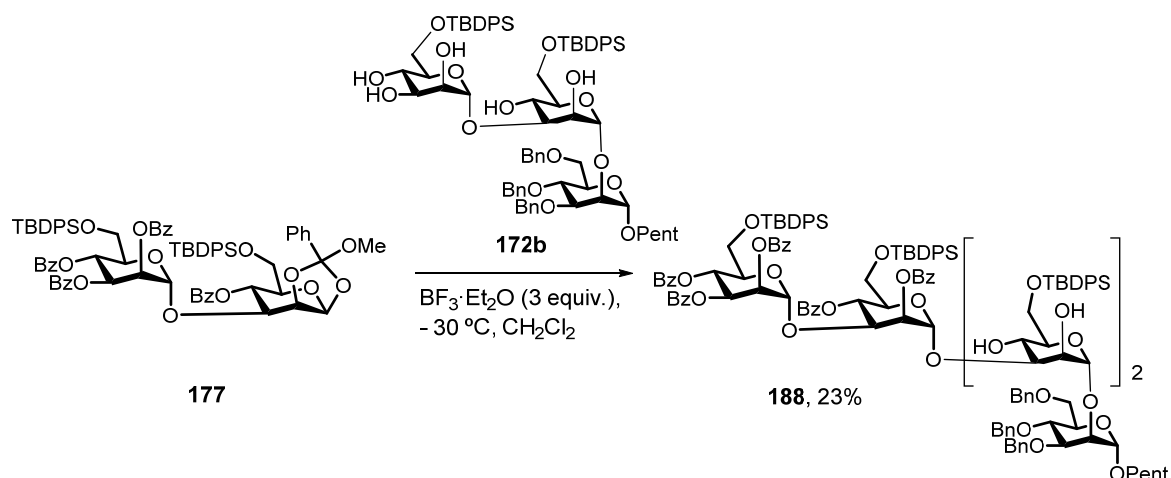
3.3.4.3. Síntesis convergente (2+1+2)

En primer lugar, se requirió la síntesis del trisacárido aceptor **172b**. Como se describió al inicio de este capítulo la glicosidación del triol disacárido **165b** frente al dador de glicosilo **160**, dio lugar al trisacárido **172a** (58%), que se trató con MeOH/Et₃N para dar el pentaol **172b** (88%) (*Esquema 3.35*).



Esquema 3.35. Síntesis del pentaol **172b**, por glicosidación de **165b** frente a **160**

Posteriormente, la glicosidación del trisacárido aceptor **172b**, frente al disacárido OE **177** dio lugar a la formación del pentasacárido **188** con un 23 % de rendimiento (*Esquema 3.36*). Este pentasacárido era sintéticamente equivalente al resto de pentasacáridos anteriormente descritos (*todos ellos darían el mismo producto tras la etapa de desprotección*).



Esquema 3.36. Síntesis convergente del pentasacárido **188**

De esta forma se describieron diferentes estrategias sintéticas (lineales, bidireccionales y convergentes) para el acceso a tetra y pentasacáridos pertenecientes al compuesto PI-88. Cada una de estas estrategias se basó en el empleo de diferentes materiales de partida, demostrándose que en todos los casos fue posible el empleo como dadores de glicosilo de derivados de 1,2-ortoésteres de metilo, activados con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ como promotor.

A la vista de los resultados obtenidos se puede concluir que se han evaluado tres rutas diferentes para la preparación de los miembros de la familia del compuesto PI-88. Estas aproximaciones se han basado en la glicosidación selectiva sobre el hidroxilo de C-3 en la manosa, estando presentes un elevado número de grupos hidroxilo libres sobre las posiciones C-2 y C-4 a lo largo de la cadena del oligosacárido. Se ha demostrado la utilidad de los MeOE en estas estrategias y como es de prever las rutas convergentes presentan una mayor eficacia que la primera ruta lineal estudiada.

A la vista de los rendimientos obtenidos en cada caso, se consideró que la mejor opción sintética para la obtención del tetrasacárido y pentasacárido ramificados era la síntesis convergente, que empleaba aceptores de manosa con una unión α -1,2 y dadores de glicosilo OE disacárido y/o trisacárido, con uniones glicosídicas α -1,3. Si bien fue necesaria la elaboración inicial de los materiales de partida, los cuales eran de mayor complejidad que los empleados en la síntesis lineal, requiriendo varios pasos sintéticos adicionales para su elaboración, los

rendimientos obtenidos en estos pasos iniciales fueron buenos, y por tanto el rendimiento global también. Mediante la síntesis convergente únicamente fue necesario realizar una o dos glicosidaciones para llegar al producto final, resultando por tanto un método más eficaz.

3.4 CONCLUSIONES

- Se ha descrito una nueva aproximación para la síntesis de los derivados oligosacáridos del compuesto PI88 que se basa en el empleo de MeOEs como dadores de glicosilo y en estrategias de glicosidación regioselectivas. La regioselectividad observada en estas reacciones concuerda con la descrita en trabajos anteriores del grupo de investigación.
- Se comparó la efectividad de otros dadores de glicosidación con la de los MeOEs en la formación de enlaces α -1,2 y α -1,3, concluyendo que los MeOEs son los más eficientes para nuestro objetivo.
- Se han explorado tres rutas sintéticas diferentes en el acceso al tetra- y pentasacárido relacionados con el compuesto PI-88.
 - En la primera, se sintetizó inicialmente un disacárido Man- α -1,2-Man, que sirvió de base para la elaboración de los demás enlaces α -1,3 para dar lugar al pentasacárido final.
 - En la segunda se abordó inicialmente la síntesis lineal de un tetrasacárido Man- α -1,3-Man- α -1,3-Man- α -1,3-Man, para posteriormente ensayar la formación del enlace α -1,2 en el extremo reductor
 - En la tercera, a través de síntesis convergentes (2+1+2), (2+2+1), y (2+3) se pudo obtener el pentasacárido objetivo.
- Desde nuestro punto de vista, las síntesis convergentes (2+1+2) y (2+2+1) descritas en la tercera aproximación sintética, han sido las más eficientes (en rendimiento, tiempo, y materiales de partida empleados).
- Adicionalmente, se ha llevado a cabo la síntesis de penta- y hexa-mananos lineales con uniones α -1,3 mediante el empleo de MeOEs como dadores de glicosilo.

CAPITULO 4

***Estrategias de síntesis de oligosacáridos mediante la incorporación
de etiquetas químicas tipo BODIPY***

4.1 INTRODUCCIÓN

4.1.1 Etiquetado de fase: Etiquetas químicas solubles

La purificación es casi siempre la etapa más costosa de una síntesis química, tanto en tiempo, como en reactivos. En la síntesis orgánica moderna, la etapa de purificación consta habitualmente de dos partes: la elaboración (“*work up*”) y la cromatografía. La elaboración emplea técnicas simples de separación de fases, tales como la extracción, la filtración o la evaporación, con objeto de parar la reacción y conseguir una purificación inicial burda. La cromatografía permite la separación de ciertos compuestos orgánicos de interés de otros compuestos orgánicos, gracias a distintos mecanismos de distribución entre fases. Sin embargo, aún hoy, la cromatografía en ocasiones es cara, lenta y difícil de escalar.

Con el objeto de optimizar los resultados de la purificación, se definió el concepto de etiquetado de fase.²⁶¹ El concepto básico de “etiquetado de fase”, se representa en la *Figura 4.1*, donde **L** es algún tipo de **etiqueta química** de fase que se puede unir a cualquier componente de una reacción antes, durante o al final de la misma.

El etiquetado de fase es un proceso químico que puede por tanto tener consecuencias importantes no solo en la etapa de purificación, sino también en las de reacción y de análisis o identificación de los productos. Idealmente, el etiquetado de fase debe facilitar la purificación sin comprometer las etapas de reacción y de análisis e identificación.

²⁶¹ Curran, D. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1175-1196

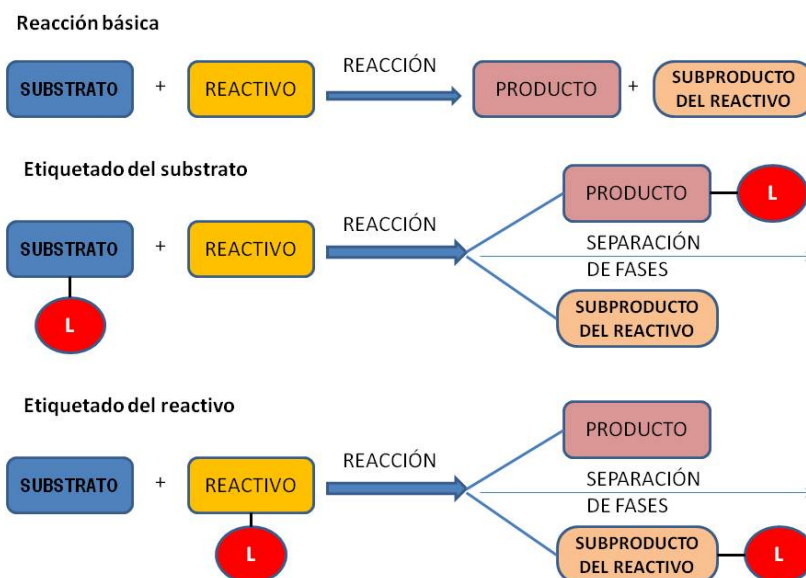


Figura 4.1. Separación por etiquetado de fases ²⁶¹

El etiquetado de fase mediante el empleo de etiquetas químicas solubles combina las ventajas de la síntesis en fase sólida²⁶² (etiquetas químicas insolubles) (fácil aislamiento y purificación del producto final, permitiendo el empleo de un exceso de reactivos) con las ventajas de la síntesis en disolución (reactividad propia de la química en disolución gracias al empleo de condiciones de reacción homogéneas y una sencilla monitorización de la reacción).

Dentro de las etiquetas químicas solubles se encuentran las etiquetas fluoradas ("fluorous tags"),^{263,264,265} etiquetas o líquidos iónicos,^{266,267,268} etiquetas poliméricas,^{4c,269} lipófilas,²⁷⁰ y etiquetas coloreadas, en las que se centrará nuestra atención.

²⁶² a) Frechet, J.M.; Schuerch, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 492-496 b) Osborn, H. M. I.; Khan, T. H. *Tetrahedron* **1999**, 55, 1807-1850 c) *Solid supported Oligosaccharide Synthesis and Combinatorial Carbohydrate Libraries*; Ed. Seeberger, P. H.; Wiley-Interscience: New York, **2001**

²⁶³ Hováth, I. T.; Rábai, J. *Science* **1994**, 266, 72-75

²⁶⁴ Studer, A.; Hadida, S.; Ferritto, R.; Kim, S.-Y.; Jeger, P.; Wipf, P.; Curran, D. P. *Science* **1997**, 275, 823-826

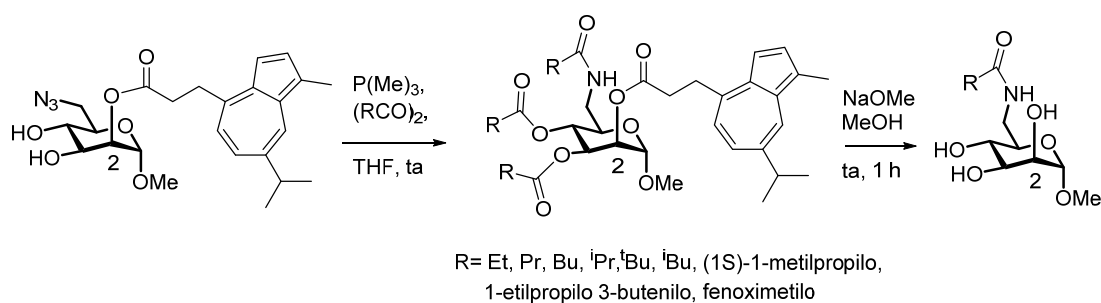
²⁶⁵ Dandapani, S. en *Highlights of Applications in Synthesis and Catalysis: 10.1 Synthetic Applications of Fluorous Reagents*, in *Handbook of Fluorous Chemistry*; Eds. Gladysz, J. A.; Curran, D. P.; Horváth, I. T.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, FRG, **2004**

²⁶⁶ a) El Seoud, O. A.; Koschella, A.; Fidale, L. C.; Dorn, S.; Heinze, T. *Biomacromol.* **2007**, 8, 2629-2647 b) Sasaki, K.; Matsumura, S.; Toshima, K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 6982-6986

²⁶⁷ Huang, J. Y.; Lei, M.; Wang, Y. G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 3047-3050

4.1.2 Etiquetas coloreadas

Con el objetivo de facilitar la visualización en la etapa de purificación, Amüller y Lindhorst²⁷¹ describieron un ejemplo de etiquetado de los sustratos de una reacción con una etiqueta coloreada. El color de los productos etiquetados facilitaba la visualización de la separación durante el desarrollo de la columna cromatográfica, lo que a su vez permitía realizar varias columnas en paralelo con el consiguiente ahorro de tiempo. Estos autores eligieron los derivados de Guayazuleno como etiquetas por su precio asequible, su intenso color azul, su buena adsorción cromatográfica debida a su lipofilia, y por ser estables a una amplia variedad de condiciones de reacción. La eficiencia del método se evaluó en la reacción de acilación de la posición 6 de D-manósidos marcados con el cromóforo en la posición O-2 (Esquema 4.1). Tras la purificación, la O-desprotección en condiciones de Zemplén²⁷² de los productos obtenidos, eliminó también el cromóforo de la posición 2, obteniéndose de esta forma los productos finales.



Esquema 4.1 Síntesis basada en el empleo de etiquetas coloreadas

²⁶⁸ He, X.; Chan T. H. *Synthesis* **2006**, 10, 1645–1651

²⁶⁹ Douglas, S. P.; Whitfield, D. M.; Krepinsky, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 5095-5097

²⁷⁰ a) Palcic, M. M.; Heerze, L. D.; Pierce, M.; Hindsgaul, O. *Glycoconjugate J.* **1988**, 5, 49-63 b) Kanie, O.; Barresi, F.; Ding, Y. L.; Labbe, J.; Otter, A.; Forsberg, L. S.; Ernst, B.; Hindsgaul, O. *Angew.Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 34, 2720-2722

²⁷¹ Aumüller, I.; Lindhorst, T. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1103-1108

²⁷² Zemplén, G.; Pacsu, E. *Chem. Ber.* **1929**, 62, 1613-1614

El etiquetado de biomoléculas es una de las técnicas más habituales empleadas con propósitos bioanalíticos, la cual puede ser llevada a cabo con compuestos radioactivos, o con compuestos que presentan absorción o fluorescencia desde la región del UV hasta el IR cercano del espectro electromagnético. El empleo de moléculas no fluorescentes como etiquetas en las regiones del UV y visible, es fundamental y tiene muchas aplicaciones. Sin embargo, en los últimos años, la síntesis de nuevos fluoróforos y la detección basada en técnicas de fluorescencia, ha recibido especial atención. Las técnicas de imagen de fluorescencia son herramientas poderosas que permiten la visualización y análisis de la localización y dinámica de iones y biomoléculas, como aminoácidos y proteínas, debido a su alta resolución espacio-tiempo.²⁷³

Los fluoróforos más representativos en este ámbito, son la *cumarina*, *fluoresceína*, *BODIPYS*, *rodamina* y *cianina*,²⁷⁴ que se muestran en la *Figura 4.2*

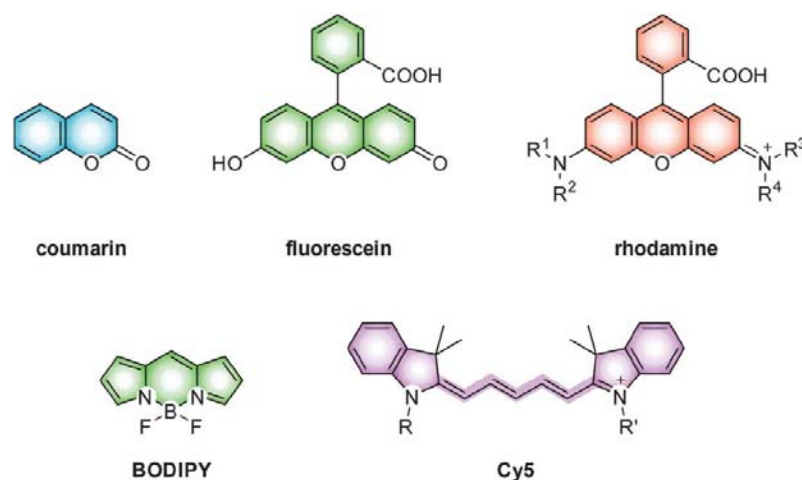


Figura 4.2. Fluoróforos más habituales para el etiquetado de biomoléculas²⁷⁵

A pesar de sus excelentes propiedades, ninguno de estos fluoróforos puede ser considerado como universal para su empleo como sonda en estudios biológicos. Entre los

²⁷³ Germain, R. N.; Robey, E. A.; Cahalan, M. D. *Science*, **2012**, 336, 1676-1681

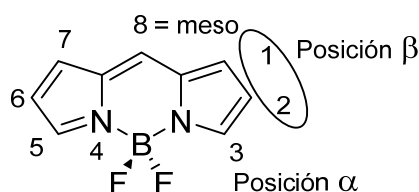
²⁷⁴ a) Lavis, L. D.; Raines, R. T. *ACS Chem. Biol.* **2008**, 3, 142-155 b) Wysocki, L. M.; Lavis, L. D. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2011**, 15, 752-759

²⁷⁵ Kowada, T.; Maeda, H.; Kikuchi, K. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 4953-4972

problemas asociados a la falta de generalidad de las sondas fluorescentes²⁷⁵ se encontrarían su poca permeabilidad en las membranas celulares, falta de especificidad en la adsorción a proteínas o lípidos, baja fotoestabilidad, o poca solubilidad en agua. Esto ha influido en la necesidad de buscar nuevos fluoróforos o bien optimizar los ya conocidos. De todos estos fluoróforos comentados, vamos a centrar nuestra atención en los BODIPYs, debido a su empleo como sondas fluorescentes en oligomananos descrito en este capítulo.

4.1.3 BODIPYs

Los 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacenos (conocidos habitualmente con el nombre comercial BODIPY) son considerados hoy en día como una de las familias de colorantes orgánicos de mayor versatilidad (*Figura 4.3*).²⁷⁶



4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-s-indaceno

Figura 4.3 Representación y numeración de los colorantes tipo BODIPY

El primer cromóforo de este tipo fue sintetizado por Treibs y Kreuzer en 1968.²⁷⁷ Sin embargo, no fue hasta finales de los años 80,²⁷⁸ que se reconoció su utilidad para el etiquetado biológico.²⁷⁹ Desde entonces numerosos derivados de BODIPYs han sido sintetizados y

²⁷⁶ a) Loudet, A.; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4891–4932 b) Ulrich, G.; Ziessel, R.; Harriman, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1184–1201 b) Boens, N.; Leen, V.; Dehaen, W. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1130–1172 c) Kiew, L. V.; Chung, L. Y.; Burgess, K. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 77–88

²⁷⁷ Treibs, A.; Kreuzer, F. H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1968**, *718*, 208–223

²⁷⁸ a) Falk, H.; Hofer, O.; Lehner, H.; *Monatsh. Chem.* **1974**, *105*, 169–178 b) Vos de Wael, E.; Pardoën, J. A.; Vankoevinge, J. A.; Lugtenburg, J. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1977**, *96*, 306–309 c) Wories, H. J.; Koek, J. H.; Lodder, G.; Lugtenburg, J.; Fokkens, R.; Driessen, O.; Mohn, G. R. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1985**, *104*, 288–291

²⁷⁹ a) Haughland R. P.; Kang H. C. *US Patent US4774339* **1988** b) Monsma, F. J.; Barton, A. C.; Kang, H. C.; Brassard, D. L.; Haughland, R. P.; Sibley, D. R. *J. Neurochem.* **1989**, *52*, 1641–1644

comercializados con este fin. Estos compuestos poseen coeficientes de absorción molar altos, rendimientos cuánticos de fluorescencia cercanos a la unidad²⁸⁰ y son estables a la irradiación con luz. Estas características han propiciado que en los últimos años el número de contribuciones científicas relacionadas con colorantes tipo BODIPY haya aumentado enormemente. Entre sus aplicaciones reconocidas cabe destacar su uso como colorantes orgánicos, como fotosensibilizadores en terapia fotodinámica, como sistemas láser, para la fabricación de diodos emisores de luz, como células fotovoltaicas, y como dispositivos electroluminiscentes. También merece una mención especial el uso de BODIPYs como sondas fluorogénicas en técnicas de imagen tanto a nivel celular como *in vivo*.²⁸¹

Entre las posibilidades para su funcionalización, el empleo de la posición C-8 (posición meso) del núcleo de BODIPY se ha implementado como una de las estrategias más versátiles para la incorporación de ligandos a BODIPYs,²⁸² incluyendo sustituyentes quirales,²⁸³ grupos con propiedades donador-aceptor,²⁸⁴ y grupos solubilizadores en agua.²⁸⁵

En cuanto a las características espectrales y fotofísicas de estos meso-derivados, se sabe que no hay una modificación drástica de sus propiedades con la naturaleza electrónica de los sustituyentes en C-8 ya que el esqueleto de BODIPY y el sustituyente meso presentan una disposición ortogonal, y en consecuencia hay una débil conjugación.²⁸⁶ Por el contrario, la incorporación de sustituyentes en C-8 que dificulten la rotación intramolecular si que supone una importante mejora en su emisión de fluorescencia.²⁸⁷ Como ventajas adicionales de estos BODIPYs C-8 sustituidos, se puede mencionar que presentan una mayor fotoestabilidad que aquellos sin sustituyentes.

²⁸⁰ Ziessel, R.; Ulrich, G.; Harriman, A. *New J. Chem.* **2007**, 31, 496-501

²⁸¹ Courtis, A.M.; Santos, S.A.; Guan, Y.; Hendricks, J. A.; Ghosh, B.; Szantai-Kis, D. M.; Reis, S. A.; Shah, J.V.; Mazitschek, R. *Bioconjugate Chem.* **2014**, 25, 1043-1051

²⁸² Ulrich, G.; Ziessel, R. *J Org Chem.* **2004**, 69, 2070-2083

²⁸³ Gossauer, A.; Nydegger, F.; Kiss, T.; Slezziak, R.; Stoeckli-Evans, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1772-1780

²⁸⁴ Zrig, S.; Remy, P.; Andrioletti, B.; Rose, E.; Asselberghs, I.; Clays, K. *J Org Chem* **2008**, 73, 1563-1566 b) Ziessel, R.; Bonardi, L.; Ulrich, G. *Dalton Trans* **2006**, 21, 2913-2918 c) Wu, L.; Loudet, A.; Barhoumi, R.; Burghardt, R. C.; Burgess, K. *J. Am. Chem. Soc* **2009**, 131, 9156-9157

²⁸⁵ Niu, S.L.; Ulrich, G.; Ziessel, R.; Kiss, A.; Renard, P.-Y.; Romieu, A. *Org. Lett.* **2009**, 11, 2049-2052

²⁸⁶ a) Baruah, M.; Qin, W.; Flors, C.; Hofkens, J.; Vallée, R. A. L.; Beljonne, D.; Van der Auweraer, M.; De Borggraeve, W. M.; Boens, N., *J. Phys. Chem. A.* **2006**, 110, 5998-6009 b) Baruah, M.; Qin, W.; Basaric, N.; De Borggraeve, W. M.; Boens, N. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 4152-4157

²⁸⁷ Rumyantsev, E.; Marfin, Y.; Antina, E. *Russian Chem. Bull.* **2010**, 59, 1890-1895

4.1.4. Híbridos BODIPY-carbohidrato.

Los híbridos BODIPY-carbohidrato han resultado ser una combinación muy poderosa para llevar cabo estudios biológicos. Por ejemplo, la microscopia de fluorescencia ha sido empleada para demostrar que algunos complejos BODIPY-carbohidrato (como *BODIPY-(GlcNAc)₂-ClAc*) son introducidos de forma eficiente en las células, indicando su potencial como inhibidores enzimáticos *in vivo*²⁸⁸. Además, derivados de *Lactosilceramida-BODIPY* han sido empleados para observar el tráfico intracelular de los glicosfingolípidos en las células²⁸⁹. También se han descrito derivados de BODIPY como nucleótidos fluorescentes²⁹⁰, y el metabolismo de derivados BODIPY-glicosfingolípidos (GSLs) ha sido estudiado por electroforesis capilar con fluorescencia inducida por laser.²⁹¹

En nuestro grupo de trabajo en una colaboración con el grupo del Prof. Peña-Cabrera, se han desarrollado dos rutas complementarias para la preparación de híbridos de *carbohidratos solubles en agua-BODIPYs*,²⁹² basados en protocolos sintéticos en una etapa (“one pot”), que involucran cicloadiciones (CuAAC) azida-alquino catalizadas por cobre (I).²⁹³ La complementariedad de estos protocolos reside en el hecho de que las estructuras de alquino y azida pueden ser situadas tanto en el núcleo del BODIPY como en el derivado de carbohidrato.

²⁸⁸ Hagihara, S.; Miyazaki, A.; Matsuo, I.; Tatami, A.; Suzuki, T.; Ito, Y. *Glycobiology* **2007**, 17, 1070-1076

²⁸⁹ a) Vo-Hang, Y.; Micouin, L.; Ronet, C.; Gachelin, G.; Bonin M. *ChemBioChem* **2003**, 4, 27–33 b) Liu, Y.; Bittman, R. *Chem. Phys. Lipids* **2006**, 142, 58–69 c) Suzuki, K.; Tobe, A.; Adachi, S.; Daikoku, S.; Hasegawa, Y.; Shioiri, Y.; Kobayashi, M.; Kanie, O. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 4726–4733

²⁹⁰ Groves, P.; Strzelecka-Kiliszek, A.; Sekrecka-Belniak, A.; Canales, A.; Jiménez-Barbero, J.; Bendorowicz-Pikula, J.; Pikula, S.; Cañada, F. J. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 5332–5338

²⁹¹ a) Sarver, S. A.; Keithley, R. B.; Essakaa, D. C.; Tanaka, H.; Yoshimura, Y.; Palcic, M. M.; Hindsgaul, O.; Dovichi, N. J.; *J. Chromatogr. A* **2012**, 1229, 268–273 b) Essaka, D. C.; Prendergast, J.; Keithley, R. B.; Palcic, M. M.; Hindsgaul, O.; Schnaar, R. L.; Dovichi, N. J.; *Anal. Chem.* **2012**, 84, 2799–2804

²⁹² Martínez-González, M. R.; Urías-Benavides, A.; Alvarado-Martínez, E.; López, J. C.; Gómez, A. M.; del Río, M.; García, I.; Costela, A.; Bañuelos, J.; Arbeloa, T.; López Arbeloa, I.; Peña-Cabrera, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 5659–5663

²⁹³ a) Mamidyala, S. K.; Finn, M. G. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1252–1261 b) Moses, J. E.; Moorhouse, A. D. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1249–1262; c) Agnew, H. D.; Rohde, R. D.; Millward, S. W.; Nag, A.; Yeo, W.-S.; Hein, J. E.; Pitram, S. M.; Tariq, A. A.; Burns, V. M.; Krom, R. J.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; Heath, J. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 4944–4948; *Angew. Chem.* **2009**, 121, 5044–5048; d) Galibert, M.; Dumy, P.; Boturyn, D.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 2576–2579; *Angew. Chem.* **2009**, 121, 2614–2617

4.2. OBJETIVOS

Nuestros objetivos en este apartado eran:

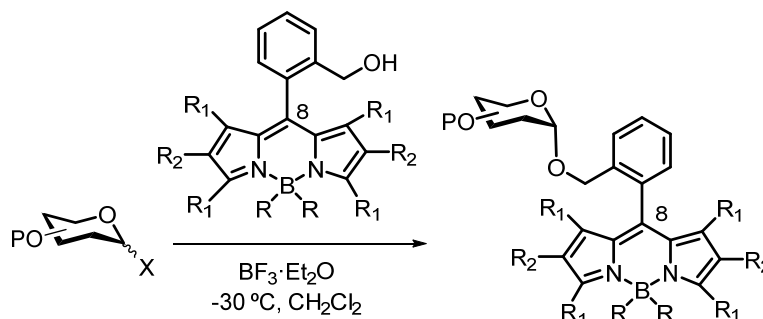
- Evaluar las ventajas e inconvenientes de la incorporación de una sonda fluorescente tipo BODIPY al esquema sintético de los oligomananos del PI-88 desarrollado en el capítulo anterior.
- Explorar la viabilidad de introducir la sonda en las primeras etapas de la síntesis en el extremo reductor de la molécula.
- Desarrollar un derivado de BODIPY que sea estable a las condiciones de glicosidación, protección, y desprotección empleadas habitualmente en química de carbohidratos, y en concreto en el esquema sintético descrito en el capítulo anterior.

4.3 DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En las síntesis de oligomananos componentes del complejo PI-88 anteriormente descritas, el MeOE donador de glicosilo **160** se ha venido usando habitualmente en exceso a fin de incrementar el rendimiento de la glicosidación (p.ej. 4.5 equiv., *entrada 4, Tabla 3.4*). Como consecuencia, la formación del oligosacárido deseado venía normalmente acompañada de proporciones considerables de productos secundarios derivados del donador (glicósido de metilo, fluoruro de glicosilo, y el hemiacetal resultante de la hidrólisis), resultando en purificaciones cromatográficas bastante complejas.

Con el objetivo de simplificar estas purificaciones, nos planteamos incorporar una etiqueta coloreada tipo BODIPY a los intermedios sintéticos. Desde el punto de vista sintético, la etiqueta coloreada a emplear debía ser suficientemente estable frente a las transformaciones químicas implicadas en la síntesis de los oligomananos del complejo PI-88.

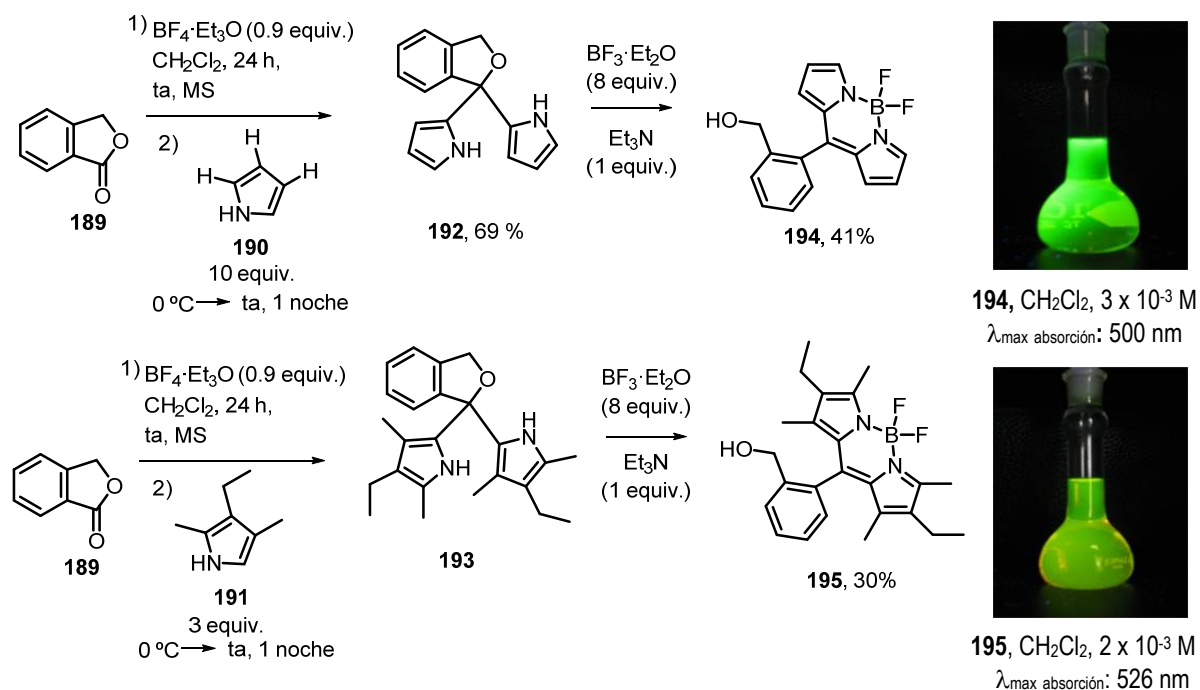
De todas las posibilidades para unir el núcleo de BODIPY a la estructura de azúcar, la más explorada hasta el momento ha sido la unión vía adición tipo click entre grupos azida y alquino. Dado que esta aproximación ya se había explorado en nuestro grupo de investigación, nos planteamos evaluar otro tipo de aproximación basada en una reacción de glicosidación. Así, decidimos emplear un BODIPY que contenía un anillo aromático en posición meso (C-8), y que a su vez incluía en posición *orto* una cadena alquílica con un grupo hidroxilo. Este último, permitiría la unión de esta etiqueta fluorescente al extremo reductor del aceptor de glicosilo inicial empleado en la ruta sintética de los componentes del compuesto PI-88 (*Esquema 4.2*).



Esquema 4.2. Síntesis del derivado monosacárido-BODIPY

4.3.1 Síntesis de BODIPYs.

Los derivados BODIPY **194** (8-(2(hidroximetil)-fenil)-4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diazo-s-indaceno) y **195** (8-(2(hidroximetil)-fenil)-1,3,5,7-tetrametil-2,6-dietil-4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diazo-s-indaceno) fueron preparados por un nuevo método desarrollado por nuestro grupo de investigación²⁹⁴ basado en la reacción de la ftalida **189**, con los pirroles **190** y **191** (2,4-dimetil-3-etil pirrol), respectivamente. (*Esquema 4.3*).



Esquema 4.3. Síntesis de BODIPYS **194** y **195**

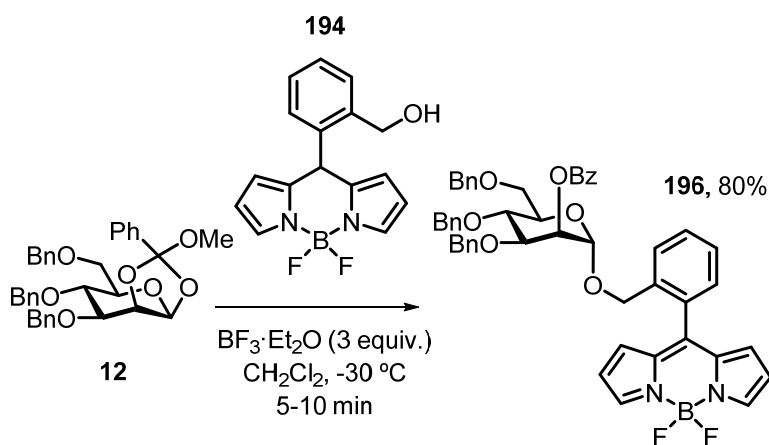
De acuerdo con esto, el tratamiento de la ftalida **189**, con 0.9 equiv. de tetrafluoroborato de trietilo xonio ($\text{BF}_4 \cdot \text{Et}_3\text{O}$) durante 24 horas, seguida de adición del correspondiente pirrol (3 o 10 equiv. según el caso, a 0°C) condujo al dipirrometano 1-aril-1-oxi-sustituido correspondiente

²⁹⁴ López, J. C.; Gómez, A. M.; del Río, M., Lobo, F. Procedimiento de preparación de derivados de BODIPY sustituidos en la posición C-8; ES1641.1050, 13 Abril 2015.

(**192** ó **193**) tras purificación cromatográfica. El posterior tratamiento de **192** ó **193** con 8 equiv. de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, y 1 equiv. de Et_3N , permitió el acceso al BODIPY **194** ó a **195**, respectivamente.

4.3.2. Ensayos de glicosidación de F-BODIPYS

La glicosidación del BODIPY **194** con el dador de glicosilo **12**, en las condiciones habituales empleadas para la activación de MeOEs ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, $-30\text{ }^\circ\text{C}$) permitió obtener el producto fluorescente **196** con un 80 % de rendimiento (*Esquema 4.4*) (espectro de RMN ^1H en la *Figura 4.4*), mostrando la facilidad con la que transcurre el marcaje fluorescente de este derivado, incorporando la sonda en su extremo reductor.



Esquema 4.4. Síntesis del derivado **196** por glicosidación de **194** y **12**

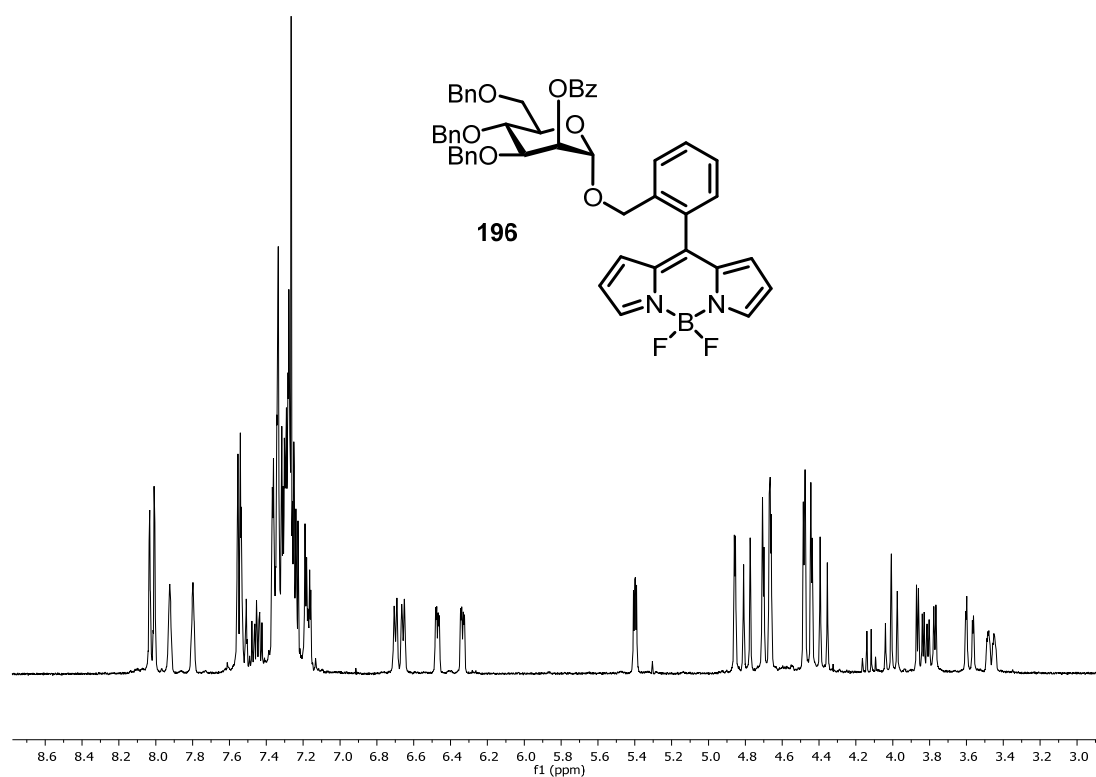
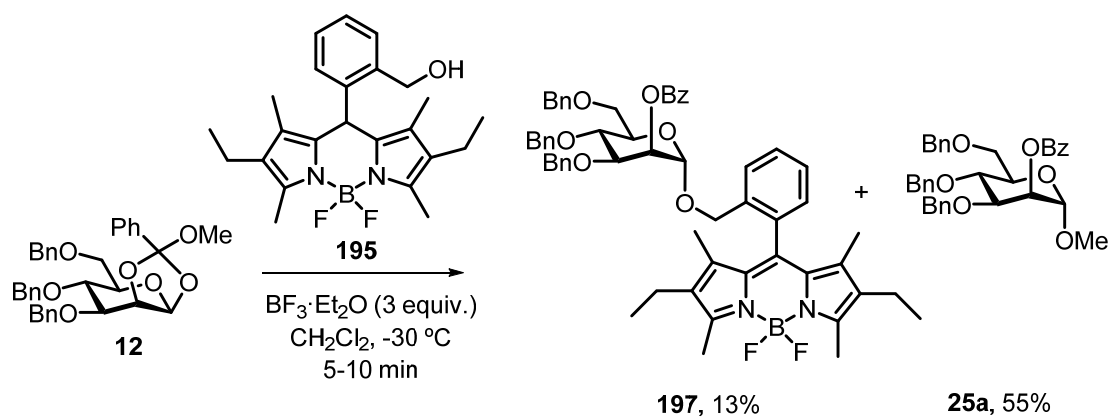


Figura 4.4. Espectro de ^1H RMN del derivado **196**

Por otro lado la glicosidación del derivado BODIPY **195** frente al dador de glicosilo **12** condujo al producto **197** con más bajo rendimiento (13%) (*Esquema 4.5*). Esta diferencia en reactividad se asoció al volumen estérico originado por los grupos metilos de los anillos de pirrol. En este sentido, se obtuvo un 55 % de metil manósido fruto de la transposición del dador de glicosilo (*Esquema 4.5*). Este derivado se observa normalmente en reacciones de glicosidación de hidroxilos poco reactivos con MeOEs.

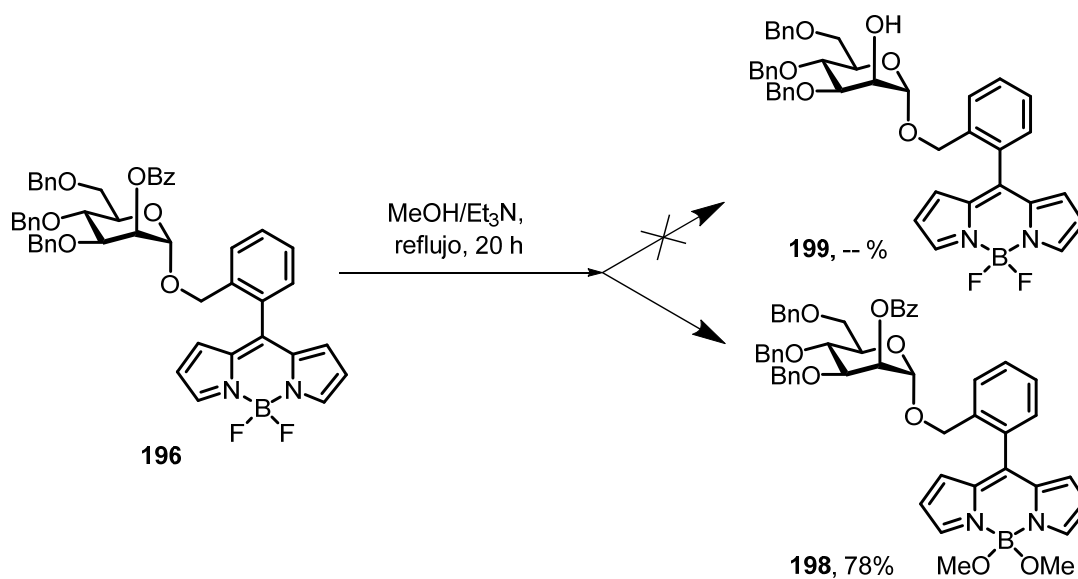


Esquema 4.5. Síntesis del derivado **197** por glicosidación de **195** y **12**

A la vista de los rendimientos obtenidos en las dos glicosidaciones, se optó por continuar la ruta de síntesis con el derivado monosacárido-BODIPY **196**.

4.3.3 Ensayos de desbenzoilación del derivado monosacárido-BODIPY- BF_2

El siguiente paso consistía en transformar el derivado **196** en el aceptor **199** a emplear en la siguiente glicosidación. Por tanto, se trató **196** con $\text{MeOH}/\text{Et}_3\text{N}$, condiciones habituales de desbenzoilación (*Esquema 4.6*). Cuando se llevó a cabo la reacción, se observó por CCF la desaparición del producto de partida y la aparición de un nuevo producto con un R_f menor, que contrariamente a lo deseado (**199**), resultó ser el derivado **198** (78% rto.), donde los átomos de flúor habían sido reemplazados por grupos OMe.



Esquema 4.6. Desprotección con $\text{MeOH}/\text{Et}_3\text{N}$ del grupo benzoato en el derivado **196**

El estudio de los espectros de $\text{RMN-}^1\text{H}$, $\text{RMN-}^{13}\text{C}$ y $\text{RMN-}^{19}\text{F}$ (ausencia de señales), junto con el análisis de HRMS demostró la identidad del compuesto **198**. En el espectro $\text{RMN-}^1\text{H}$ (Figura 4.5) se podían observar la señal correspondiente a la función benzoato en C-2, junto con las señales pertenecientes a los grupos metoxilo (MeO).

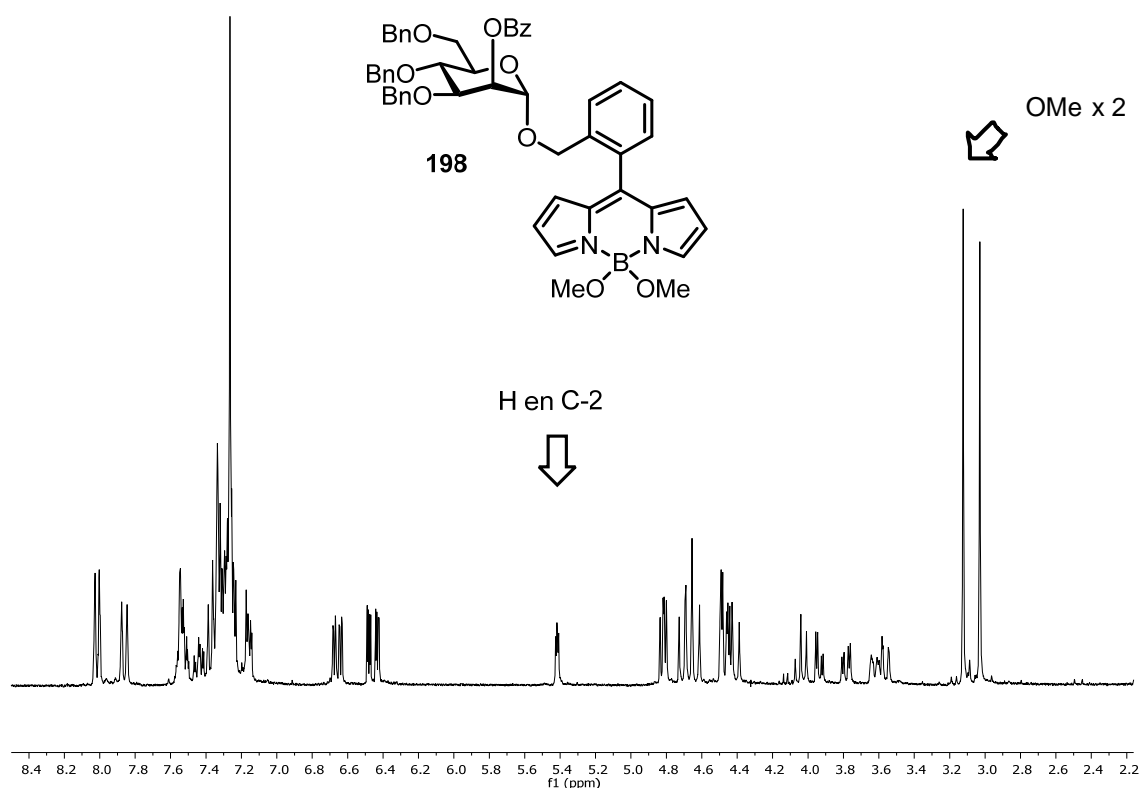
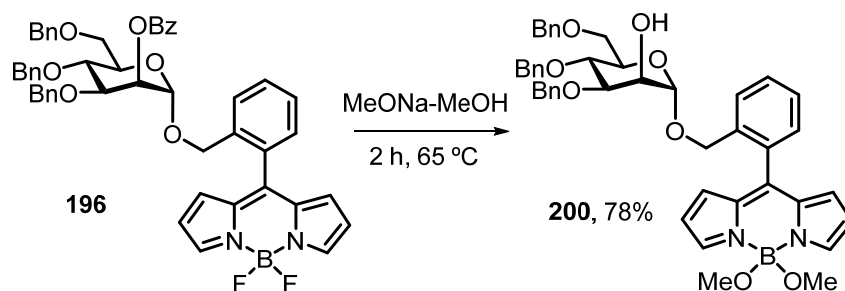


Figura 4.5. Espectro de ^1H RMN del derivado **198**

A continuación, se exploró la desprotección de **196** mediante el empleo de MeONa/MeOH , a $65\text{ }^\circ\text{C}$, durante 2 horas.²⁹⁵ De esta forma, se obtuvo el derivado 4,4-dimetoxi-BODIPY desbenzoilado **200** con un 78% de rendimiento (*Esquema 4.7*). En el espectro de RMN- ^1H del producto **200** (*Figura 4.6*), se observaba la ausencia de la señal correspondiente al grupo OBz en posición C-2 y la presencia de las señales de los grupos OMe, indicando que, como en el caso anterior, se había producido el intercambio de los átomos de flúor por grupos metoxilo. Este último intercambio parecía pues más sencillo que la reacción de desbenzoilación.

²⁹⁵ Groves, B.R; Crawford, S. M.; Lundrigan, T.; Matta, C. F.; Sowlati-Hashjin, S.; Thompson, A. *Chem. Commun.*, **2013**, 49, 816-818



Esquema 4.7 Desprotección del grupo BzO en el derivado **196** mediante el empleo de MeONa/MeOH

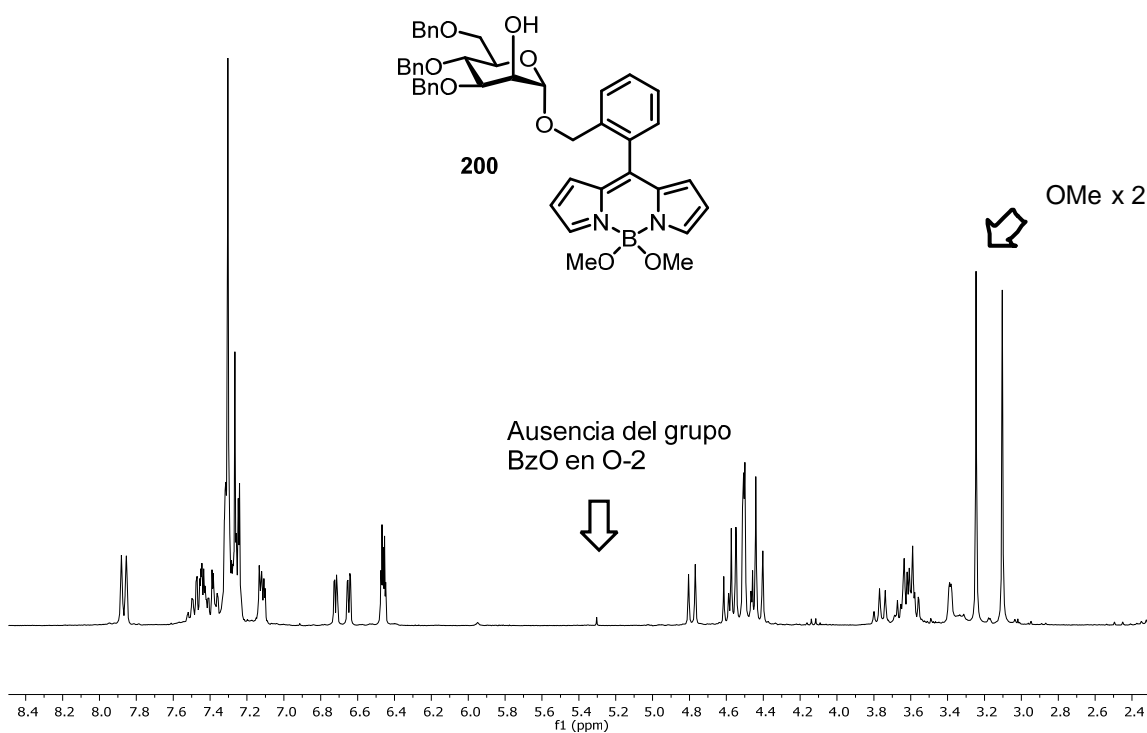
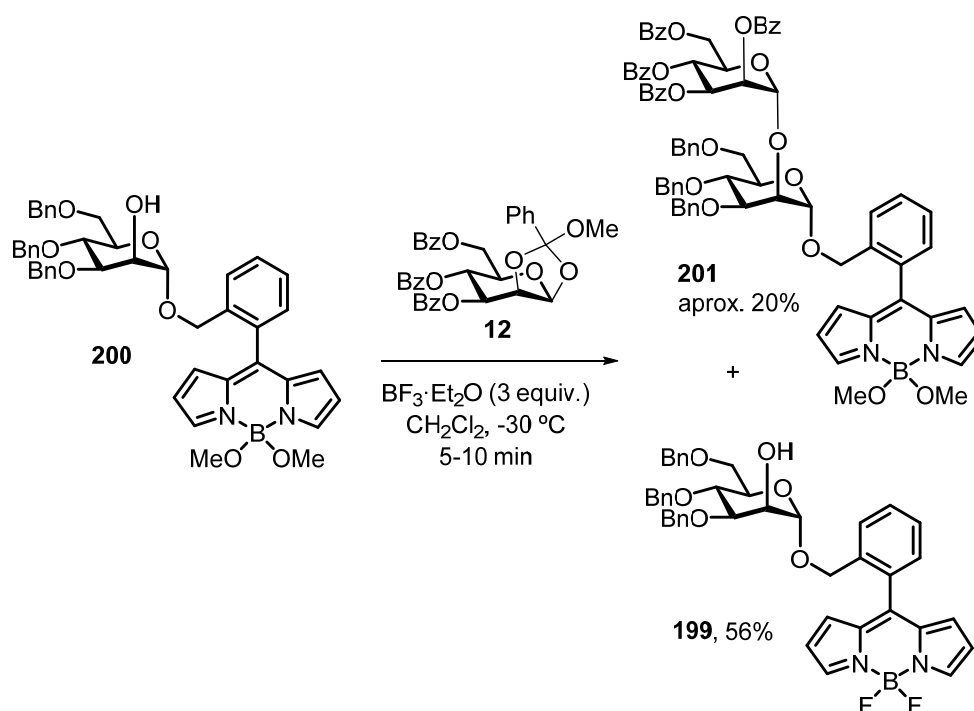


Figura 4.6 Espectro de ^1H RMN del derivado **200**.

Dado que el derivado **200**, con la presencia de los grupos OMe en el núcleo del BODIPY, era también fluorescente, evaluamos la posibilidad de realizar sobre él los ensayos de glicosidación siguientes.

De acuerdo con esto, el ensayo de glicosidación del 4,4-dimetoxi- derivado **200**, frente a **12**, condujo al disacárido **201** aunque con un 20% de rendimiento (en una fracción de mezcla junto al producto de hidrólisis), siendo el producto mayoritario de la reacción el 4,4-difluoro derivado **199** (55%) (*Esquema 4.8*), resultante de un nuevo intercambio OMe \rightarrow F sobre el átomo de boro.

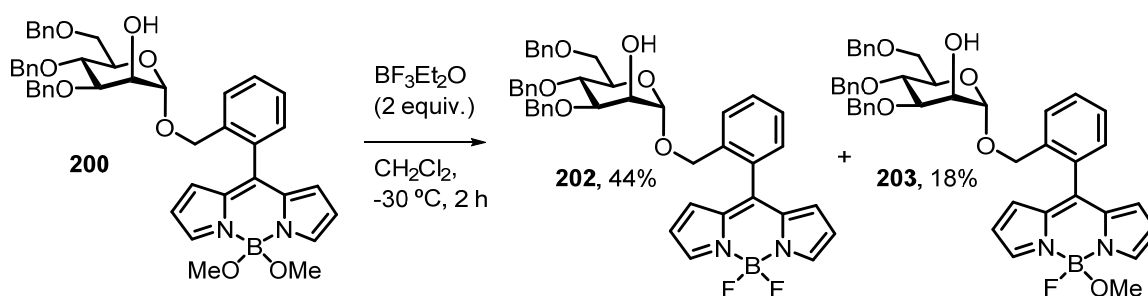


Esquema 4.8. Glicosidación del dador de glicosilo **12** sobre el derivado **200**

Nuestras expectativas en este sentido eran que el dador de glicosilo **12** hubiera sido más reactivo que el 4,4-dimetoxi-BODIPY **200**, y que en las condiciones de reacción llevadas a cabo (-30°C), no se diera el intercambio por flúor de los grupos OMe unidos al átomo de boro, dado que este tipo de transformación se había descrito en la literatura únicamente a altas temperaturas.²⁹⁶

²⁹⁶ a) Crawford, S. M.; Thompson, A. *Org. Lett.* **2010**, 12, 1424–1427 b) Kubota, Y.; Uehara, J.; Funabiki, K.; Ebihara, M.; Matsui, M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 6195–6198

Con el objetivo de comprobar si era posible evitar este intercambio disminuyendo los equivalentes de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ empleados, se trató el producto **200** con dos equiv. de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ a -30°C , y en ausencia del dador de glicosilo **12** (Esquema 4.9), obteniéndose el 4,4 difluoro-BODIPY **202** (44%), junto con un 18% del derivado **203**, que presentaba la sustitución parcial de OMe por F.



Esquema 4.9. Reaccion con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ del 4,4-dimetoxi-BODIPY **200**

En consecuencia, consideramos que esta estrategia sintética no era válida, debido a la inestabilidad del núcleo del BODIPY **194** frente a las condiciones de la reacción de glicosidación y desprotección.

4.3.4. Diseño de derivados de BODIPYS compatibles con secuencias sintéticas implicadas en glicosidación.

La sustitución de los átomos de flúor en el átomo de B del núcleo central del BODIPY con grupos alquilo/alquenoilo/alquinoilo/arilo, había sido descrita en la literatura para limitar la sensibilidad de las unidades BF_2 ante reacciones nucleofílicas y reductivas,²⁹⁷ así como para mejorar su desplazamiento de Stokes²⁹⁸ y su fotoestabilidad.²⁹⁹ Por esta razón, decidimos

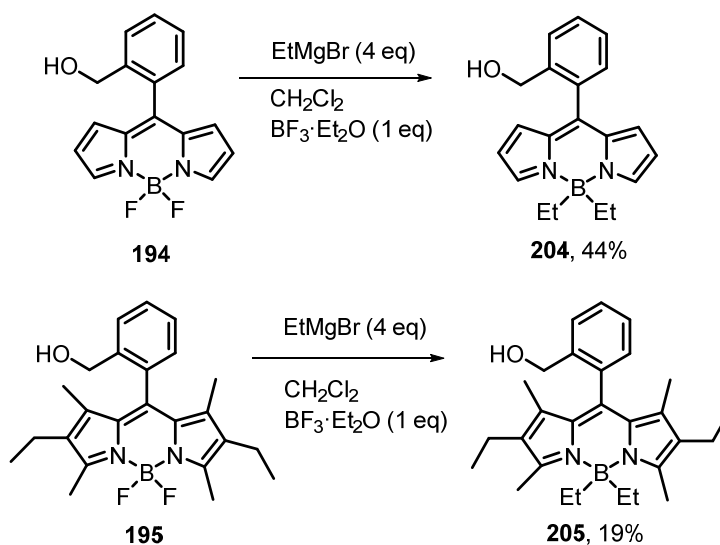
²⁹⁷ a) Yang L.; Simionescu, R.; Lough, A.; Yan, H. *Dyes and Pigments* **2011**, 91, 264-267 b) Mula, S.; Ulrich, G.; Ziesse, R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 6383-6388

²⁹⁸ a) Goze, C.; Ulrich, G.; Mallon, L. J.; Allen, B. D.; Harriman, A.; Ziesse, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 10231-10239 b) Goze, C.; Ulrich, G.; Ziesse, R. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4445-4448 c) Goze, C.; Ulrich, G.; Ziesse, R. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 313-322 d) Harriman, A.; Izzet, G.; Ziesse, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 10868-10875

sintetizar derivados de BODIPY con enlaces B-alquilo y B-arilo a fin de evaluar su estabilidad ante las condiciones de reacción a emplear.

4.3.4.1 Síntesis de derivados de B-alquil BODIPYS

En primer lugar decidimos estudiar los derivados B-Et₂ BODIPY. La incorporación de los grupos etilo en el átomo de boro del núcleo de los 4,4-difluoro-BODIPYs **194** y **195** se llevo a cabo mediante metodología ya descrita en la literatura y que implica la reacción de éstos con BF₃·Et₂O³⁰⁰ y posterior tratamiento con bromuro de etilmagnesio (EtMgBr) (generado in situ a partir de magnesio (Mg) y bromuro de etilo (EtBr)). Así, se obtuvieron los derivados dietilados **204** y **205** respectivamente (*Esquema 4.10*).



Esquema 4.10. Alquilación en el átomo de boro de los BODIPYs **194** y **195**

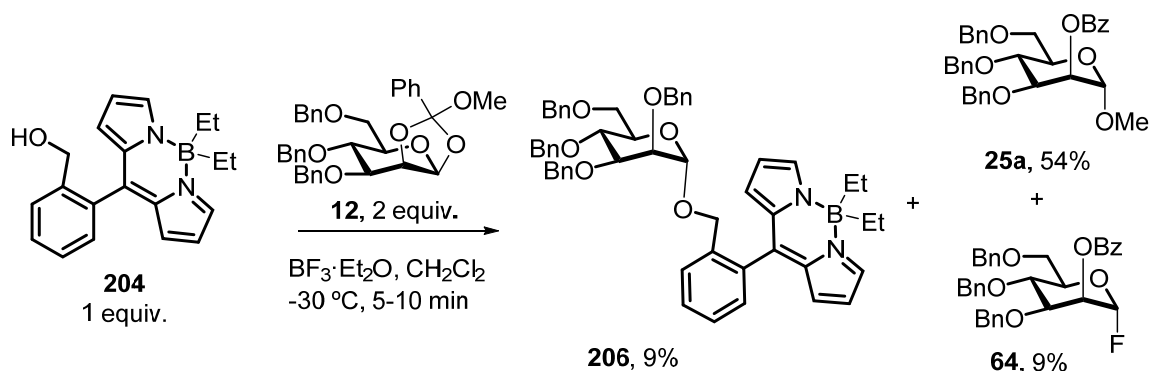
²⁹⁹ a) Jagtap, K. K.; Shivran, N.; Mula, S.; Naik, D. B.; Sarkar, S. K.; Mukherjee, T.; Maity, D. K.; Ray, A. K. *Chem.Eur. J.* **2013**, *19*, 702– 708 b) Duran-Sampedro, G.; Esnal, I.; Agarrabeitia, A. R.; Prieto, J. B.; Cerdán, L.; García-Moreno, I.; Costela, A.; Lopez-Arbeloa, I.; Ortiz, M. J. *Chem.Eur. J.* **2014**, *20*, 2646–2653 c) Niu, S. L.; Ulrich, G.; Ziessel, R.; Kiss, A.; Renard, P.-Y.; Romieu, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2049–2052 d) Tokoro, Y.; Nagai, A.; Chujo, Y. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3451–3454 e) Niu, S. L.; Massif, C.; Ulrich, G.; Renard, P.-Y.; Romieu, A.; Ziessel, R. *Chem.Eur. J.* **2012**, *18*, 7229–7242

³⁰⁰ Lundrigan, T.; Cameron, T.S; Thompson, A. *Chem. Comm.* **2014**, *50*, 7028-7031

La purificación de los 4,4-dietil-BODIPYS **204** y **205** fue problemática, de tal forma que solo fue posible aislar un 44 % de **204** (purificado sobre alúmina neutra), y un 19% de **205** (purificación en sílice) aunque en el seguimiento por CCF ambas reacciones aparentaban ser casi cuantitativas.

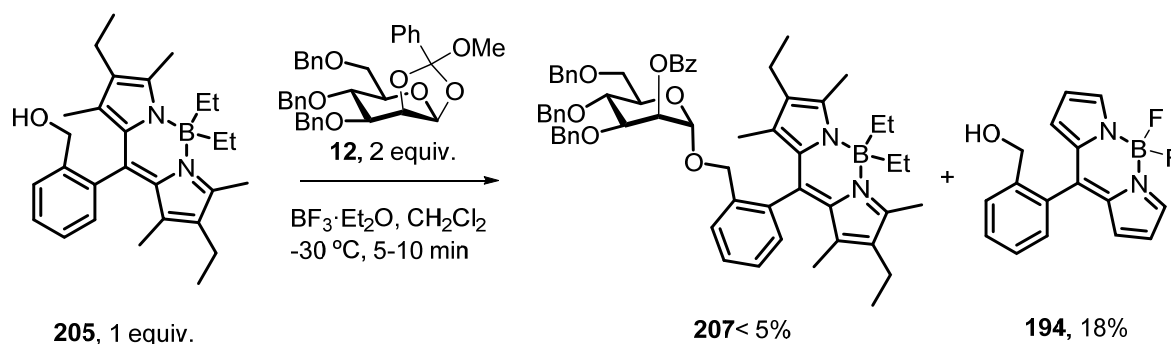
4.3.4.2 Ensayos de glicosidación de 4,4-dietil-BODIPYs con MeOE 12

El 4,4-dietil-BODIPYs **204** se hizo reaccionar con el dador **12** en las condiciones habituales de glicosidación, obteniendo tras la purificación cromatográfica del crudo de reacción una mezcla no separable del producto glicosidado **206** (9%) y el fluoruro de glicosilo **64** (9%), y otras fracciones que contenían el glicósido de metilo **25a** (54%), y el 4,4-dietil-BODIPYs aceptor **204** inalterado (minoritario)(Esquema 4.11).



Esquema 4.11. Reacción de glicosidación de **204** frente al donador **12**

Por otro lado, la glicosidación de 4,4-dietil-BODIPYs **205** con el mismo donador de glicosilo **12**, dio lugar únicamente a trazas de producto glicosidado **207**, siendo los componentes mayoritarios observados aquellos correspondientes al producto de transposición y el fluoruro de glicosilo derivado del dador. Adicionalmente, se pudo recuperar parte del aceptor empleado, dónde se habían intercambiado nuevamente los grupos etilo por dos átomos de flúor (**194**, 18%) (Esquema 4.12).



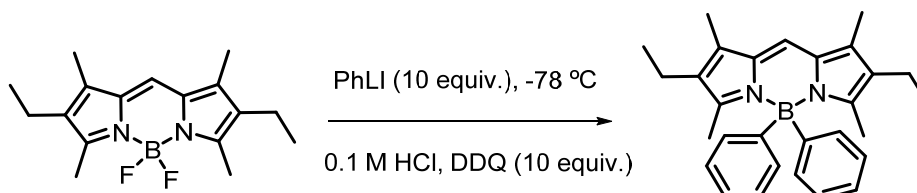
Esquema 4.12. Reacción de glicosidación de **205** frente al donador **12**.

El intercambio de grupos etilos por flúor, junto con la inestabilidad en la purificación cromatográfica de los productos **204** y **205** nos hizo abandonar el empleo este tipo de derivados.³⁰¹

4.3.4.3. Síntesis de B-aril BODIPYS

Por este motivo, se planteó la síntesis de un derivado de 4,4-difenil BODIPY, que fuera más estable que los BODIPYS hasta ahora ensayados frente a nuestras condiciones de reacción.

Crawford y Thompson habían descrito un método para arilar BODIPYs en el átomo de Boro,³⁰² si bien, la reacción implicaba el uso de 10 equivalentes de fenil-litio (PhLi), proporcionando únicamente un 22% de rendimiento en el BODIPY sustituido (*Esquema 4.13*).

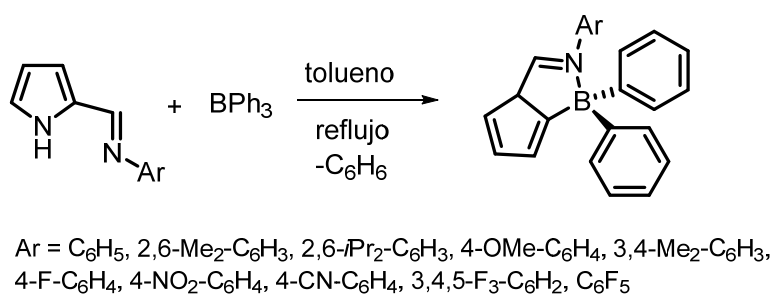


Esquema 4.13. Alquilación de BODIPYs con PhLi³⁰²

³⁰¹ More, A.B.; Mula, S.; Thakare, S.; Sekar, N.; Ray, A.K.; Chattopadhyay, S.; *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 10981-10987

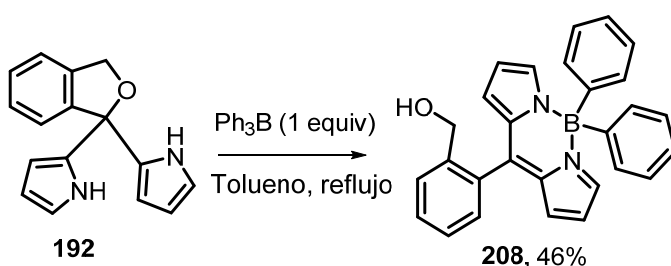
³⁰² Crawford S.M.; Thompson A. *Org. Lett.* **2010**, 12, 1424-1427

En un trabajo más reciente³⁰³ se había descrito un método para la síntesis de iminopirroles con fenilos unidos al átomo de boro, basado en el empleo de trifenilborano (Ph_3B) (Esquema 4.14) y pensamos que este podría ser aplicable al dipirrometano intermedio sobre el que transcurriría nuestro proceso de síntesis (Esquema 4.3).



Esquema 4.14. Síntesis de complejos iminopirrol- BPh_2 ³⁰³

Así, el dipirrometano 1-aryl-1-oxi-sustituido **192** fue calentado en tolueno a reflujo en presencia de un equivalente de trifenilborano (BPh_3). El proceso resultó en la formación del 4,4-difenil-BODIPY **208**, con un rendimiento del 46% (Esquema 4.15).



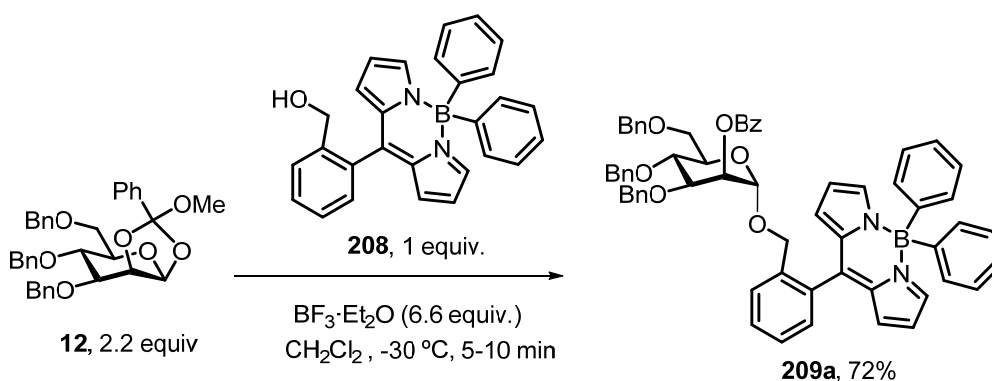
208, CH_2Cl_2 , $3 \times 10^{-3}\text{M}$
 λ_{max} absorción = 498 nm

Esquema 4.15. Síntesis del BODIPY **208** con Ph_3B como agente arilante

³⁰³ Suresh, D.; Lopes, P. S.; Ferreira, B.; Figueira, C. A.; Gomes, C. S. B.; Gomes, P. T.; Di Paolo, R. E.; Maçanita, A. L.; Duarte, M. T.; Charas, A.; Morgado, J.; Calhorda, M. J. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 4126-4140

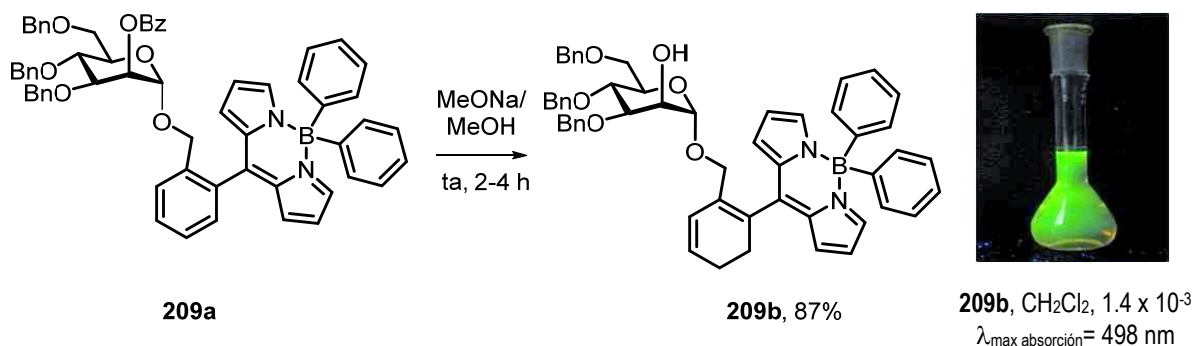
4.3.4.4 Ensayos de glicosidación de 4,4-difenil-BODIPY con MeOEs

El 4,4-difenil-BODIPY **208**, se glicosidó con **12**, en las condiciones habituales de reacción, para dar lugar a la formación del producto glicosidado **209a** con un rendimiento del 72% (Esquema 4.16).



Esquema 4.16. Reacción de glicosidación del donador **12** y el BODIPY **208**

La posterior desbenzoilación del derivado Man-4,4-difenil-BODIPY **209a**, por tratamiento con MeONa/MeOH , generó el producto deseado **209b** (87%), demostrando que la agrupación B-(Ph)₂ era suficientemente estable bajo estas condiciones de reacción (Esquema 4.17). En la Figura 4.7, se muestra el espectro de RMN-¹H, dónde se aprecia la ausencia de las señales correspondientes a los grupos OMe y OBz, consistente con la identidad del producto sintetizado.



Esquema 4.17. Síntesis del BODIPY **209a**

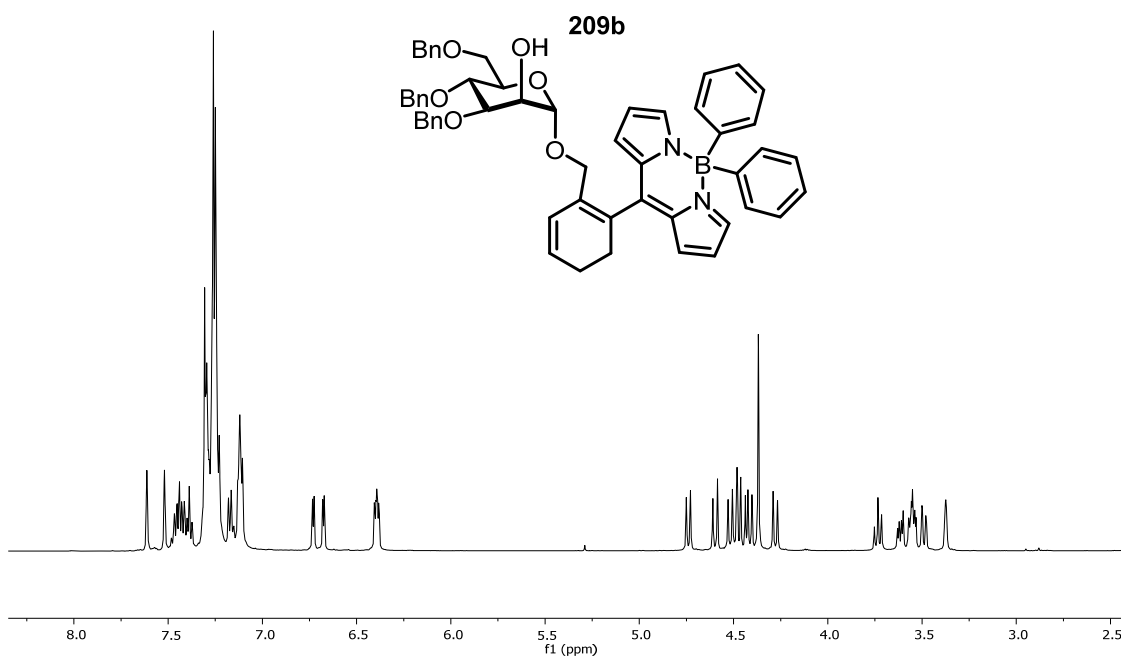
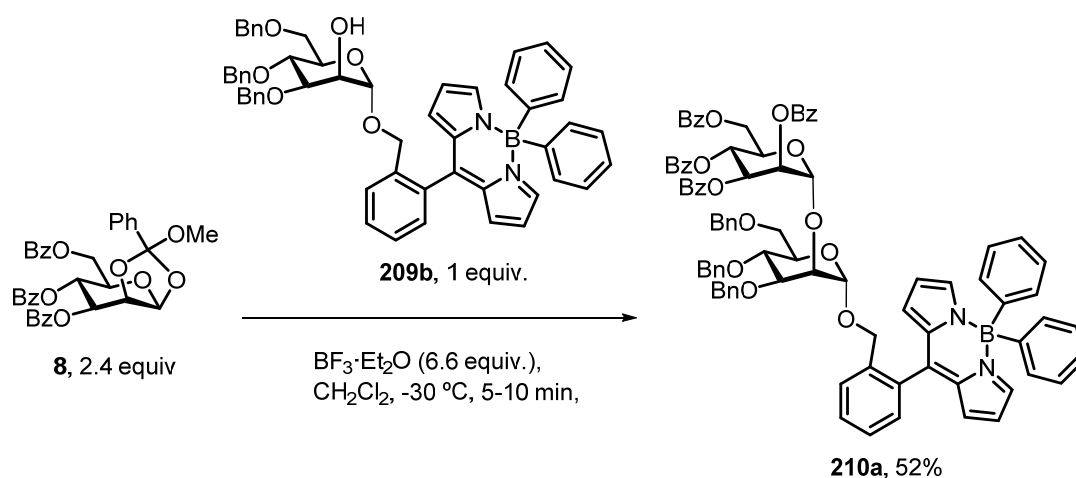


Figura 4.7. Espectro de ^1H RMN del derivado desbenzoilado **209b**

4.3.5. Síntesis convergente (1+1+2) del tetrasacárido componente del complejo PI-88

Una vez encontrado un BODIPY estable frente a las condiciones de reacción empleadas en nuestra secuencia sintética, se extendieron nuestros estudios hacia la generación de los oligosacáridos de la serie PI88 con el 4,4-difenil-BODIPY **208** como etiqueta fluorescente.

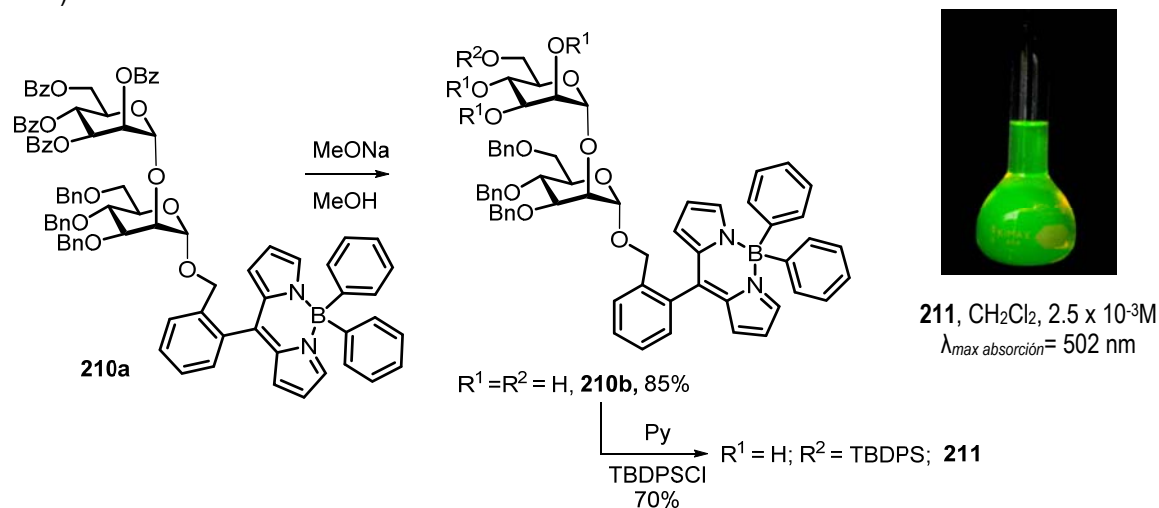
Para este objetivo, se eligió la ruta sintética convergente descrita en el *Capítulo 3* (*Esquema 3.34*). La reacción de glicosidación del derivado de BODIPY **209b** sintetizado en el apartado anterior, con el dador de glicosilo **8**, dio lugar al disacárido-BODIPY **210a** con un 52% de rendimiento (*Esquema 4.18*).



Esquema 4.18 Glicosidación del derivado **209b** frente al dador de glicosilo **8**

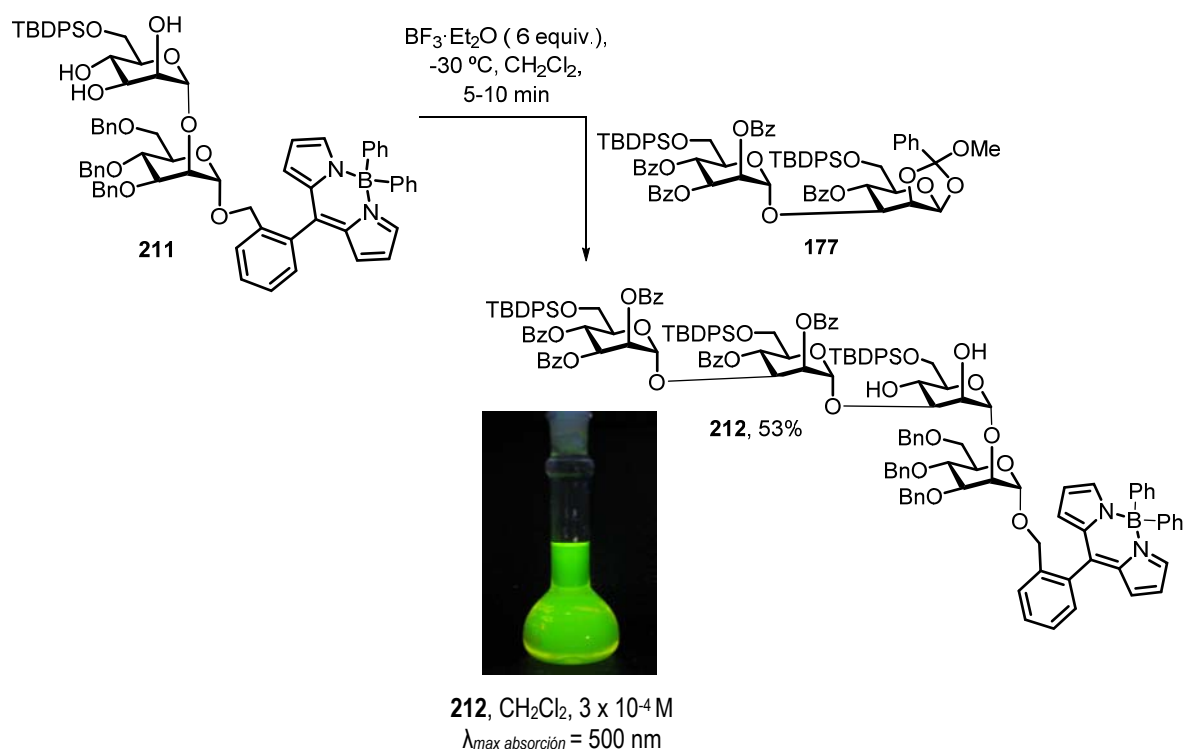
Posteriormente, la desbenzoilación de **210a**, dio lugar a la formación del producto **210b** con un 85 % de rendimiento.

Este tetraol, pudo ser sililado en la posición O-6', para generar el producto **211** (70% rto.), que sería empleado como aceptor de glicosilo en la siguiente etapa sintética (*Esquema 4.19*).



Esquema 4.19. Síntesis del aceptor de glicosilo **211**, tras desbenzoilación y sililación de **210a**

De acuerdo con esto, la glicosidación de **211** con el disacárido dador **177**, dio lugar a la formación del tetrasacárido **212** (12 mg, 53%)(Esquema 4.20).



Esquema 4.20. Glicosidación (2+2) para la formación del derivado tetrasacárido-BODIPY **212**.

Dado que sólo se obtuvieron en esta última etapa 12 mg del derivado tetrasacárido **212**, no pudimos continuar nuestra síntesis hacia el pentasacárido objetivo. Sin embargo, se ha demostrado en el desarrollo de este capítulo, una estrategia eficaz para unir una etiqueta fluorescente a diversas estructuras de oligosacáridos, de forma que se facilita la purificación de los intermediarios generados en cada etapa sintética, y siendo esta etiqueta compatible con las condiciones de reacción habituales en estrategias de glicosidación.

4.4. CONCLUSIONES

- Se ha evaluado el beneficio de incorporar una etiqueta fluorescente tipo BODIPY mediante una reacción de glicosidación a los intermedios oligosacarídicos implicados en la síntesis del complejo PI-88.
- Se ensayó la síntesis de diferentes derivados de BODIPY, con distintos grupos funcionales unidos al boro en el núcleo central del BODIPY (BF_2 , BEt_2 , BPh_2), de los cuales únicamente el derivado 4,4-difenil-BODIPY fue estable frente a las condiciones de glicosidación y desprotección implicadas en la síntesis de los oligosacáridos componentes del compuesto *muparfostat*.
- El compuesto BODIPY- BPh_2 ha sido preparado en una sola etapa sintética mediante una variación del método patentado en nuestro grupo de investigación, dónde la etapa de complejación del dipirrometano 1-aril-1-oxi-sustituido intermedio se lleva a cabo con BPh_3 en lugar de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.
- De esta forma, y reproduciendo la síntesis convergente desarrollada anteriormente en la síntesis de la familia de compuestos del complejo PI-88, se pudo obtener el derivado tetrasácarido-BODIPY- BPh_2 **212**, demostrando la utilidad de la incorporación de cromóforos en este tipo de secuencias sintéticas, a fin de facilitar su detección y purificación cromatográfica.

CONCLUSIONES GENERALES

CONCLUSIONES GENERALES

En esta memoria se han discutido diferentes estrategias de glicosidación ortogonales, regioselectivas y bidireccionales en la síntesis de oligosacáridos, fundamentadas en el empleo de dadores de glicosilo como 1,2-ortoésteres de metilo, fluoruros de glicosilo, tioglicósidos y tricloroacetimidatos, que permiten el acceso a estructuras oligosacarídicas de interés biológico.

En el *Capítulo 1* de esta memoria se estudiaron los 1,2-ortoésteres de metilo como dadores de glicosilo. En primer término se estudió la formación de disacáridos 1α , $1'\beta$ tras la activación con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ de algunos 1,2-metil ortobenzoatos y ortoacetatos, fenómeno para el cual se propuso un mecanismo que explicaba la estereoquímica inusual observada en esta transformación. También se ensayó la glicosidación de MeOEs frente a monosacáridos en presencia de diversos promotores ácidos, concluyendo que el más efectivo era el $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. En comparación con los NPOEs, los MeOEs presentan ciertas ventajas como: 1) la asequibilidad del alcohol empleado en su formación (metanol frente a 4-penten-1-ol para NPOEs (50 g, 434 euros *Sigma-Aldrich*), 2) la posibilidad de realizar su activación con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ en ausencia de N-halosuccinimidas, y 3) su utilidad en reacciones de glicosidación, dando resultados comparables a los proporcionados por NPOEs. Sobre las diferencias observadas en la regioselectividad proporcionada tanto por NPOEs como por MeOEs se propuso un mecanismo que razonaba esta diferencia de regioselectividad en base a las diferentes especies catiónicas implicadas en la activación de cada uno.

En el *Capítulo 2* se describió igualmente la síntesis y el empleo de fluoruros de glicosilo como dadores de glicosilo. Se describió un nuevo método para su síntesis a partir de 1,2-ortoésteres de alquilo, de la series piranosa y furanosa, que se basaba en el empleo de HF-Piridina, que permitía la activación de los ortoésteres actuando además como fuente de flúor nucleofílico. Este método, rápido, sencillo y económico, permitió el acceso a los correspondientes fluoruros de glicosilo con rendimientos de buenos a excelentes, siendo además

compatible con la presencia de diferentes grupos protectores (como grupos sililo) y grupos hidroxilo libres en los ortoésteres de partida. Los fluoruros de glicosilo con hidroxilos libres en la molécula pueden ser empleados en estrategias de glicosidación bi-direccionales que se beneficien de su dualidad aceptor-donador, como se demostró en la síntesis del tetramanósido **107**, ó en la síntesis del trisacárido de arabinosa **102**.

En el *Capítulo 3*, se abordó la síntesis de los componentes oligosacarídicos mayoritarios del complejo antiangiogénico *muparfostat* (PI-88), basándonos en los conocimientos y experiencia previa del grupo en glicosidaciones regioselectivas dirigidas a la obtención de este tipo de oligomananos. La estructura química de este derivado consiste en una mezcla de tri-, tetra- y pentamananos sulfatados con uniones glicosídicas tipo α -1-3, y α -1,2 en el residuo terminal del extremo reductor. Se comparó la efectividad de diversos dadores de glicosilo con la de los MeOEs en la formación de estos enlaces α -1,2 y α -1,3, concluyendo que los MeOEs eran los más eficientes para nuestro objetivo. La síntesis de estos derivados se planteó entonces a través de tres estrategias sintéticas diferentes, basadas en el empleo de 1,2-ortoésteres de metilo y su activación mediante el empleo de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, a -30°C . Estas aproximaciones se fundamentaban en la glicosidación regioselectiva sobre el hidroxilo de C-3 en la manosa, incluso en presencia de un elevado número de grupos hidroxilo libres sobre las posiciones C-2 y C-4 a lo largo de la cadena del oligosacárido.

En la primera estrategia, una síntesis lineal, se sintetizaron el tetrasacárido y pentasacárido objetivo, aunque con un rendimiento global bajo.

En la segunda estrategia, se llegó a la síntesis del tetrasacárido lineal Man- α -1,3-Man- α -1,3-Man- α -1,3-Man, no pudiendo sin embargo realizar el acoplamiento final dirigido a la formación del enlace α -1-2 en el extremo reductor de la molécula. Esta aproximación, sin embargo, fue útil para la síntesis de penta- y hexamananos lineales con uniones α -1,3.

Por último, en la tercera estrategia sintética basada en diferentes aproximaciones convergentes se obtuvieron los tetra- y pentasacáridos objetivos, demostrando que este tipo de rutas presentaban una mayor eficacia que la primera ruta lineal estudiada.

De forma global, se ha comprobado la versatilidad y utilidad de los 1,2-ortóesteres de metilo como dadores de glicosidación en el acceso sintético a oligosacáridos de interés biológico.

En el *Capítulo 4*, se evaluó la incorporación de una sonda fluorescente tipo BODIPY al esquema sintético de los oligomananos del PI-88 desarrollado anteriormente. Este cromóforo se incluyó en la etapa inicial de la síntesis mediante una reacción de glicosidación empleando un derivado BODIPY-CH₂OH como aceptor de glicosilo. Inicialmente se pensó en el diseño de esta sonda con un BODIPY conteniendo la combinación BF₂ en C-4. Sin embargo, el derivado manósido-BODIPY-BF₂ generado tras la glicosidación inicial, no era completamente estable frente a las condiciones de desprotección, por lo que fue necesaria la formación de otros derivados de BODIPY con mayor estabilidad química. Con este fin, se reemplazaron los átomos de flúor en el enlace B-F, en primer lugar por grupos etilo (que tampoco fueron estables químicamente) y finalmente por sustituyentes aromáticos tipo fenilo, que habían demostrado una mayor estabilidad química frente a ácidos y bases. Este nuevo derivado de BODIPY-BPh₂ fue el que presentó la estabilidad buscada, y pudo ser obtenido en una sola etapa sintética mediante una variación de la ruta patentada recientemente en nuestro grupo de investigación, donde la etapa de complejación del dipirrometano intermedio se llevo a cabo con BPh₃ en lugar de con BF₃·Et₂O. Esta ruta aportó mejoras sobre las técnicas convencionales que implicaban la reacción del núcleo del BODIPY con organolíticos o magnesianos para la sustitución de los átomos de flúor sobre el boro.

La secuencia sintética llevada a cabo con este derivado, basada en una síntesis convergente (1+1+2), nos permitió la obtención del derivado tetrasacarido-BODIPY-BPh₂, demostrando la utilidad de la incorporación de este tipo de cromóforos en las etapas iniciales de la síntesis, para facilitar la detección y purificación de los intermedios generados después de cada glicosidación o etapa de desprotección.

PARTE EXPERIMENTAL

5.1 Materiales y métodos

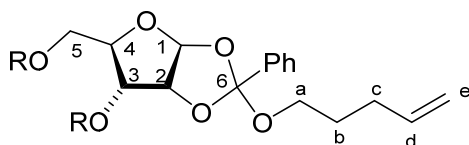
Todas las reacciones se llevaron a cabo en atmósfera de argón y con el empleo de disolventes anhidros proporcionados por un sistema de purificación de disolventes. El seguimiento de las reacciones se ha llevado a cabo por cromatografía en capa fina (CCF), empleando placas de gel de sílice Merck tipo 60 F₂₅₄ de 0.2 mm de espesor. La detección se realizó en lámpara de luz ultravioleta ($\lambda = 254$ nm), y posterior carbonización, utilizando como solución reveladora la mezcla (H₂O/H₂SO₄/AcOH 4:1:20). La purificación de los productos se llevo a cabo mediante cromatografía tipo flash³⁰⁴ en columna con gel de sílice Merck (230-400 mesh), ó mediante el empleo del equipo automatizado de cromatografía “COMBIFLASH” de la casa comercial *Isco Teledyne*. Los poderes rotatorios $[\alpha]_D$ se determinaron en un polarímetro Perkin-Elmer 241 MC, en una célula de cuarzo de 1 dm, a una temperatura entre 21-25 °C, empleando cloroformo como disolvente, y estando la concentración expresada en g/100 ml. Los tamices moleculares se secaron y/o activaron en un horno a vacío para laboratorio (B-585 BUCHI), a 200 °C, durante una noche. Las muestras de dadores y aceptores de glicosidación se presecaron en horno de vacío a 30 °C. Los espectros de ¹H-RMN, ¹³C-RMN y ¹⁹F-RMN fueron obtenidos en soluciones en CDCl₃ y con los equipos: *Inova-300* (300 MHz), *Bruker AM-300* (300 MHz), *Varian-Inova 400* (400 MHz) ó *Varian Unity 500* (500 MHz). Los desplazamientos químicos han sido referenciados a la señal residual del cloroformo. En la descripción de cada producto se indica la multiplicidad de las señales (s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuadruplete; dd, doble doblete; bd, doblete ancho, etc.), el número de protones, su asignación. El valor de los desplazamientos químicos δ se expresa en partes por millón (ppm) y el valor de las constantes de acoplamiento *J* en Hertzios (Hz). Las asignaciones se han realizado en base a experimentos bidimensionales HSQC y COSY. Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro *LC/MS Hp 1100* mediante la técnica API-ES, en modo positivo, y las masas exactas en un equipo *Agilent 6520 Accurate Mass Q-TOF LC/MS*.

³⁰⁴ Still, W.C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 2923-2925

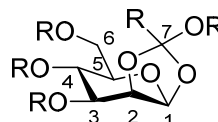
5.2 Numeración de los compuestos presentados en la memoria

En la determinación estructural de los productos que aparecen en esta memoria, se siguió la numeración habitual en química de carbohidratos, que asigna la posición 1 al carbono anomérico, y a los sustituyentes del anillo, las posiciones 2, 3, 4, 5, y 6.

En el caso de los 1,2-ortoésteres, éstos se numeraron de la forma que se muestra en la *Figura 5.1*, asignando la posición 6 y la 7 al C cuaternario del OE en serie furanosa y piranosa respectivamente. A la cadena alquílica en posición anomérica se asignaron las posiciones con las letras *a, b, c, d* y *e*.



1,2-ortoésteres serie furanosa



1,2-ortoésteres serie piranosa

Figura 5.1. Numeración en 1,2-ortoésteres

Para los oligosacáridos lineales y ramificados del capítulo 3, se siguió la numeración mostrada en la *Figura 5.2*

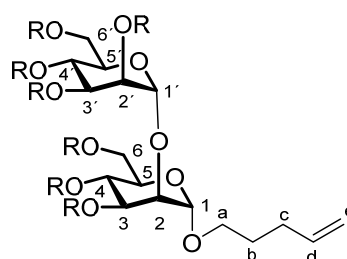
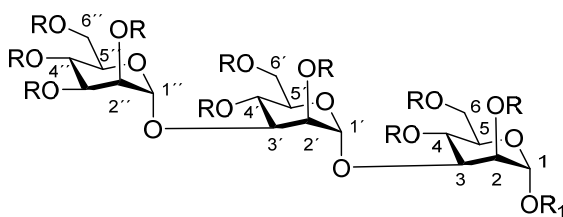


Figura 5.2. Numeración en oligosacáridos lineales y ramificados

En el caso de los oligosacáridos unidos a BODIPYS (Figura 5.3), se trató de mantener la numeración IUPAC de BODIPYS,³⁰⁵ combinada con la mostrada anteriormente en oligosacáridos. Así, el sistema de numeración IUPAC de los BODIPYS es el que se emplea en los carbociclos análogos (S-indacenos).

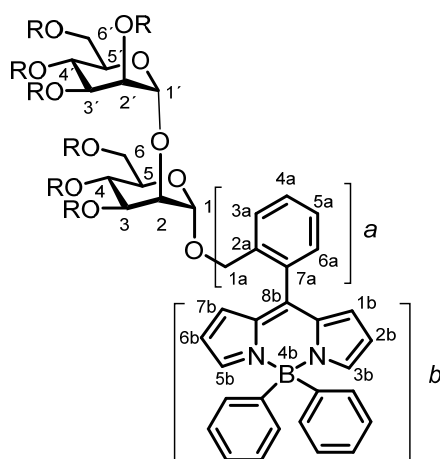


Figura 5.3 Numeración en oligosacáridos unidos a BODIPYS

³⁰⁵ McNaught, A. D. *Pure Appl. Chem.* **1996**, 68, 1919-2008

5.3 Procedimientos generales

Procedimientos generales de desbenzoilación

Procedimiento general de desbenzoilación 1.

Se disolvió el correspondiente sustrato, en metanol (MeOH) (25 ml/mmol), y se añadió trietilamina (Et₃N) (6 ml/mmol). Se mantuvo una noche a reflujo (70 °C), se concentró a vacío, y el residuo resultante se cromatografió en columna, empleando el eluyente indicado en cada caso.

Procedimiento general de desbenzoilación 2.

Se disolvió el correspondiente derivado benzoilado en MeOH, y se trató con solución de metóxido sódico en metanol previamente preparada (MeONa/MeOH (catalítico)). Se mantuvo agitando a temperatura ambiente hasta completa desaparición del material de partida. Se concentró el disolvente y se purificó el producto en columna.

Procedimiento general de desbenzoilación 3

Se disolvió el sustrato en MeOH anhidro (5.5 ml /mmol), y se añadió carbonato potásico (K₂CO₃) (9 mg/mmol). Tras 1 hora de reacción, se neutralizó la reacción con resina ácida (amberlite IR-120) hasta pH = 7, y se filtró inmediatamente. Se lavó el residuo con metanol y se evaporó el disolvente. Se cromatografió sobre gel de sílice empleando el eluyente indicado en cada caso.

Procedimientos generales de sililación

Procedimiento general de sililación 1.

Se disolvió el sustrato en tetrahidrofurano (THF) ó dimetilformamida (DMF)³⁰⁶ (20 ml/mmol), se agregó imidazol (4 equiv.), y se enfrió a 0 °C. Se agitó durante 5-10 minutos, y después se agregó cloruro de tertbutildifenilsililo (TBDPSCI) (1.2 equiv.), y una punta de espátula de dimetilaminopiridina (DMAP). Se dejó alcanzar temperatura ambiente, y se agitó la reacción durante 24 horas. Se diluyó con acetato de etilo (AcOEt), y se lavó con solución acuosa de

³⁰⁶Se empleó DMF con sustratos mas polares como por ejemplo **163**

bicarbonato sódico (NaHCO_3). Se lavó la fase orgánica con solución saturada de cloruro sódico (NaCl), y se secó sobre sulfato magnésico (MgSO_4). Se cromatografió empleando la mezcla Hex/AcOEt indicada para cada caso.

Procedimiento general de sililación 2.

Se disolvió el sustrato en piridina (2 ml/mmol), se agregó TBDPSCI (1.2 equiv.), y una punta de espátula de DMAP. Se dejó la reacción a temperatura ambiente durante 24 horas. Se diluyó con AcOEt, se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 . Se separaron las dos fases y se secó la fase orgánica sobre sulfato sódico (Na_2SO_4). Se evaporó y cromatografió el residuo resultante empleando la mezcla Hex/AcOEt indicada en cada caso.

Procedimiento general para la bencilación de polioles³⁰⁷

A una disolución del correspondiente poliol en THF (10 ml/mmol), se añadió hidruro sódico (NaH) (1.5 equiv./hidroxilo), y se mantuvo la mezcla de reacción 20 minutos a 0 °C. Después, se añadió bromuro de bencilo (BnBr) (1.2 equiv./hidroxilo), y bromuro de tetrabutilamonio (NBu_4Br) (0.15 equiv./hidroxilo). Se agitó la reacción 24 horas a temperatura ambiente. Una vez se observó por cromatografía de capa fina (CCF) la desaparición total del producto de partida, se diluyó con éter, se añadió agua fría y solución acuosa saturada de cloruro amónico NH_4Cl . Se separaron las dos fases, y la orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se purificó en columna con el eluyente indicada en cada caso.

Procedimiento general para la benzoilación de polioles

Procedimiento general de benzoilación de polioles 1.

Se disolvió el poliol correspondiente en CH_2Cl_2 (3 ml / 0.1 mmol), se agregó Et_3N (4 equiv / OH), y se enfrió a 0 °C. Entonces se añadió cloruro de benzoilo (BzCl) (1.5 equiv./OH), y una punta de espátula de DMAP. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 24 h, tras lo cual se

³⁰⁷ Modificación de las condiciones descritas en ref.116

diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó con agua, y se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 . Se filtró, se evaporó y se hizo cromatografía empleando el eluyente indicado en cada caso.

Procedimiento general de benzoilación de polioles 2

Se disolvió el poliol en piridina (1 ml / 0.15 mmol), y se enfrió a 0 °C. Se agregó el BzCl (1.5 equiv. / OH), y una punta de espátula de DMAP. Se dejó alcanzar la temperatura ambiente, y se mantuvo la reacción durante 24-48 horas. Después se diluyó con CH_2Cl_2 , y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 . Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró, se evaporó y se cromatografió con el eluyente indicado en cada caso.

Procedimiento general para la preparación de fluoruros de glicosilo a partir de 1,2-ortoésteres empleando el complejo HF- Piridina:

Se disolvieron 20 o 40 equivalentes, según cada caso, de HF-Piridina sobre CH_2Cl_2 , (10ml/mmol), y esta disolución se enfrió a -35 °C. A esta disolución, se agregó el correspondiente 1,2-ortoéster. Se agitó la mezcla durante 5 minutos, y tras hacer CCF y ver que la reacción había terminado, se diluyó con CH_2Cl_2 . Se añadió la mezcla agua-hielo, y se separaron las fases. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó. Se purificó el producto por cromatografía flash, usando la mezcla eluyente Hex/ AcOEt , con la polaridad indicada en cada caso. En algunos casos, con productos más polares se realizó la elaboración del crudo de reacción con AcOEt en lugar de CH_2Cl_2 .

Procedimiento general de glicosidación (con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ como ácido de Lewis)

Procedimiento glicosidación 1. Se disolvió en la cantidad mínima posible de CH_2Cl_2 (aprox. 3ml / 0.1 mmol dador) una mezcla (previamente secada) del dador (ver equivalentes en cada caso) y aceptor de glicosilo (habitualmente 1 equiv.) a glicosidar. Se añadió tamiz molecular 4Å que también había sido previamente secado (una noche, a 200°C), y se enfrió el matraz de reacción a -30 °C o -50 °C según el caso. Se adicionó entonces el ácido $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (2 o 3 equiv.), y se siguió la reacción por CCF, hasta observar desaparición de los productos de partida. Se diluyó con CH_2Cl_2 , y se añadió solución acuosa saturada de NaHCO_3 en el medio de reacción

aún a baja temperatura. Se separaron las fases, y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, se evaporó el disolvente, y se cromatógrafió el residuo resultante en la mezcla Hex/AcOEt indicada en cada caso. En algunos casos, se elaboró la reacción añadiendo Et_3N (en lugar de solución acuosa saturada de NaHCO_3). El disolvente se evaporó, y el residuo se cromatógrafió análogamente con el eluyente indicado en cada caso.

Procedimiento Glicosidación 2: Mismas condiciones que en el procedimiento 1, salvo que el dador y el ácido se adicionaron de forma sucesiva (generalmente 1 equiv. dador /adición, y 2 equiv. ácido / adición), dejando pasar 10 minutos entre cada adición. La temperatura de reacción se mantuvo a $-30\text{ }^\circ\text{C}$ o $-50\text{ }^\circ\text{C}$ (dependiendo del caso), y se elaboró la reacción de forma similar a la descrita en el procedimiento general de glicosidación 1

Procedimiento general de acetilación de polioles

Se disolvió el sustrato en piridina (1 ml/ 0.1 mmol sustrato) y se añadió anhídrido acético (0.5 ml / mmol sustrato). La reacción se dejó durante 24 horas (habitualmente a temperatura ambiente salvo que se indique lo contrario). Tras observar por CCF que la reacción había terminado, se evaporó el disolvente, y se purificó el crudo de reacción por cromatografía con el eluyente indicado en cada caso.

5.4 Preparación de productos y caracterización

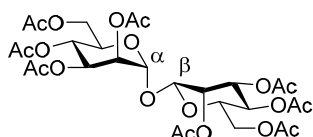
5.4.1 Compuestos del Capítulo 1

Preparación de productos de partida

El ortoéster de metilo **14**,¹⁴³ ortoéster de metilo **8**³⁰⁸ y el ortoéster de *n*-pentenil-4-enilo **10**¹¹⁶ fueron preparados a partir del bromuro de tetra-*O*-acetil- α -D-manopiranosilo **13**³⁰⁹ y el bromuro de tetra-*O*-benzoil- α -D-manopiranosilo **7**.³¹⁰ Los MeOE **15**³¹¹ y **12**¹⁴¹ fueron preparados desde **14** y **8**, respectivamente, como se describió en las referencias citadas para cada uno, al igual que los aceptores **30**,³¹² **40**,³¹³ **45–46**³¹⁴ y **47**.^{315,316} Las glicosidaciones efectuadas con radiación de microondas, se llevaron a cabo en un equipo “*single-mode Discovery System*” de “CEM Corp.”

Formación estereocontrolada de disacáridos $1\alpha,1'\beta$ a partir de 1,2-ortoésteres de metilo.

(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetil- α -D-manopiranosil)-2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- β -D-manopiranosido (**16**).



Siguiendo el procedimiento general de glicosidación 1, el 1,2-ortoéster **14** (50 mg, 0.14 mmol) fue tratado con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (50 μL , 0.42 mmol). Después de 5 min de reacción, se añadió Et_3N (59 μL , 0.42 mmol), y el residuo fue purificado por cromatografía flash (Hex/ AcOEt 1:1), para llegar al compuesto **16** (41 mg, 86%). $[\alpha]_D = +15.6^\circ$ (c 0.3, CHCl_3); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.49 (dd,

³⁰⁸ Hoelemann, A.; Stocker, B.L.; Seeberger, P.H. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8071-8088

³⁰⁹ Lóbreaga, C.; Vázquez, J. T. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, 14, 2793-2801

³¹⁰ Esta descrito como sustrato en la preparación de NPGs en la ref. 115

³¹¹ Beignet, J.; Tiernan, J.; Woo, C. H.; Kariuki, B. M.; Cox, L. R. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6341-6356

³¹² Fernández, C.; Nieto, O.; Fontenla, J. A.; Rivas, E.; de Ceballos, M. L.; Fernández-Mayoralas, A. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 767-771

³¹³ Verduyn, R.; Douwes, M.; van der Klein, P. A. M.; Möisinger, E. M.; van der Marel, G. A.; van Boom, J. H. *Tetrahedron* **1993**, 49, 7301-7316

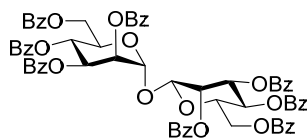
³¹⁴ Montchamp, J.-L.; Tian, F.; Hart, M. E.; Frost, J. W. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3897-3899

³¹⁵ Oscarson, S.; Svahnberg, P. *Carbohydr. Res.* **1998**, 309, 207-212 b) Oscarson S.; Tiden A.-K. *Carbohydr. Res.* **1993**, 247, 323-328

³¹⁶ Oscarson, S.; Tiden, A.K. *Carbohydr. Res.* **1993**, 247, 323-328

$J = 3.4, 1.2 \text{ Hz, 1H}$), 5.39-5.33 (m, 2H), 5.22 (t, $J = 9.9 \text{ Hz, 1H}$), 5.17 (dd, $J = 2.9, 1.9 \text{ Hz, 1H}$), 5.09 (d, $J = 1.8 \text{ Hz, 1H}$), 5.05 (dd, $J = 10.0, 3.4 \text{ Hz, 1H}$), 4.87 (d, $J = 1.3 \text{ Hz, 1H}$), 4.28 (dd, $J = 12.7, 2.8 \text{ Hz, 1H}$), 4.28-4.26 (m, 1H), 4.24 (dd, $J = 12.3, 2.5 \text{ Hz, 1H}$), 4.17 (dd, $J = 12.3, 5.9 \text{ Hz, 1H}$), 4.09 (m, 1H), 3.69 (ddd, $J = 9.8, 5.8, 2.5 \text{ Hz, 1H}$), 2.23 (s, 3H); 2.16 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.99 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 170.9, 170.8, 170.5, 170.1, 170.0, 169.9, 169.7 (x2), 98.2 (dd, $J = 174.6, 4.3 \text{ Hz, C}_\alpha$), 97.8 (dd, $J = 157.4, 2.1 \text{ Hz, C}_\beta$), 73.2, 70.7, 69.6, 69.2, 68.7(x2), 65.7, 65.6, 62.7, 62.0, 21.0, 20.9 (x2), 20.8 (x4), 20.7; API-ES modo positivo 701.1 ($\text{M} + \text{Na}$)⁺. Análisis calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_{19}$ (678.59): C, 49.56; H, 5.64; O, 44.80 encontrado: C, 49.47; H, 5.50

(2,3,4,6-Tetra-O-benzoil- α -D-manopiranosil)-2,3,4,6-tetra-O-benzoil- β -D-manopiranosido (18).

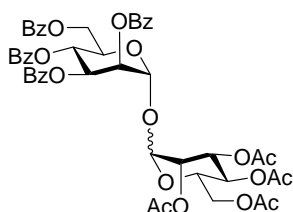


Seguendo el procedimiento general de glicosidación 1, una solución del 1,2-ortoéster **8** (61.1 mg, 0.1 mmol) fue tratada con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (38 μL , 0.3 mmol). Después de 5 min, se añadió Et_3N (42 μL , 0.3 mmol) y el residuo fue purificado por cromatografía flash, (Hex/AcOEt, 8/2) para dar el disacárido $1\alpha,1'\beta$ **18** (21 mg, 36%), el glicósido de metilo **19**³¹⁷ (27 mg, 44%), y el hemiacetal **20a**³¹⁸ (11 mg, 18%). Datos para **18**: $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -54.3^\circ$ (c 1.0, CHCl_3); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.15-7.20 (m, 40 $\text{H}_{\text{aromáticos}}$), 6.20-6.08 (m, 3H), 5.70-5.67 (m, 3H), 5.51 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.93 (dd, $J = 12.2, 2.3 \text{ Hz, 1H}$), 4.68 (dd, $J = 12.4, 2.1 \text{ Hz, 1H}$), 4.55 (m, 1H), 4.44 (dd, $J = 12.3, 4.0 \text{ Hz, 1H}$), 4.34 (dd, $J = 12.3, 2.4 \text{ Hz, 1H}$), 4.17 (m, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 166.1 (x2), 165.7, 165.6, 165.4, 165.3, 165.2, 165.1, 133.7, 133.6, 133.5 (x2), 133.4, 133.1 (x2), 133.3, 130.2 (x3), 130.0 (x6), 130.1, 129.9 (x3), 129.8 (x3), 129.5, 129.3, 129.2, 129.1, 128.9, 128.8, 128.7 (x3), 128.6 (x6), 128.5 (x3), 128.4 (x3), 128.3 (x3), 98.1 (d, $J = 158.4 \text{ Hz, C}_\beta$), 97.6 (d, $J = 174.9 \text{ Hz, C}_\alpha$), 73.3, 71.6, 70.0, 69.9, 69.7 (x2), 66.4 (x2), 62.3, 62.2; ESI- HRMS: 1192.3578 ($\text{M} + \text{NH}_4$)⁺. Análisis calculado para $\text{C}_{68}\text{H}_{54}\text{O}_{19}$ (1174.32): C, 69.50; H, 4.63; O, 25.87; Encontrado C, 69.61; H, 4.67.

³¹⁷ Esmurziev, A; Simic, N; Sundby, E.; Hoff, B. H. *Magn. Reson. Chem.* **2009**, 47, 449–452

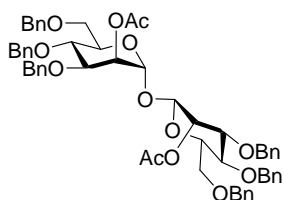
³¹⁸ Mdadugha, B.N.A.; Menger, F.M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4041-4044

(2,3,4,6-Tetra-O-benzoil- α -D-manopiranosil)-2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-manopiranosido y (2,3,4,6-Tetra-O-benzoil- α -D-manopiranosil)-2,3,4,6-tetra-O-acetil- β -D-manopiranosido (21).



Seguendo el procedimiento general de glicosidación 1, una mezcla del 1,2-ortoéster **8** (91.6 mg, 0.15 mmol) y el hemiacetal **20b**³¹⁹ (52.2 mg, 0.15 mmol) se agitó, y se añadió 3 equiv. de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (57 μL , 0.45 mmol). Tras 5 minutos, se añadió Et_3N (63 μL , 0.45 mmol), se evaporó el disolvente, y el residuo resultante se purificó por cromatografía flash. (Hex/AcOEt, de 8/2 a 7/3) para dar **18** (34 mg, 38%) y el 1,1'-disacárido **21** (1α , $1'\alpha/1\alpha$, $1'\beta$; 3.2/1 ratio) (12.4 mg, 9%) junto con otros productos, como el fluoruro de 2,3,4,6-tetra-O-benzoil- α -D-manopiranosido (14 mg, 16%), el glicósido de metilo **19** (29 mg, 32%), y el producto de partida recuperado **8** (30 mg, 57%). Datos de caracterización de **21** : Isómero mayoritario: disacárido $1\alpha, 1'\alpha$; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 5.72 (dd, J = 1.8, 3.4 Hz, 1H, H-2), 5.46 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H-1), 5.46 (dd, J = 1.3, 3.5 Hz, 1H, H-2'), 5.27 (d, J = 1.3 Hz, 1H, H-1'); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 93.49 (d, J = 173.3 Hz, C-1' α), 93.17 (d, J = 173.8 Hz, C-1 α), Isómero minoritario: disacárido $1\alpha, 1'\beta$; ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 5.64 (d, J = 1.8, 3.3 Hz, 1H, H-2), 5.60 (dd, J = 1.2, 3.3 Hz, 1H, H-2'), 5.38 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H-1), 5.01 (d, J = 1.2 Hz, 1H, H-1'); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 98.10 (d, J = 175.3 Hz, C-1 α), 97.84 (d, J = 156.7 Hz, C-1' β); Análisis calculado para $\text{C}_{48}\text{H}_{46}\text{O}_{19}$ (926.86): C, 62.20; H, 5.00; O, 32.80, encontrado C, 62.30; H, 5.10.

(2-O-acetil-3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-manopiranosil)-2-O-acetil-3,4,6-tetra-O-bencil- β -D-manopiranosido (22).



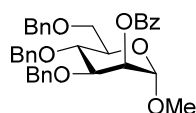
Seguendo el procedimiento general de glicosidación 1, el 1,2-ortoéster **15** (50.6 mg, 0.1 mmol) fue tratado con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (38 μL , 0.3 mmol). Después de 10 min, se añadió Et_3N (42 μL , 0.3 mmol), y el residuo resultante se purificó en cromatografía flash (Hex/AcOEt 8/2), para dar el disacárido $1\alpha, 1'\beta$ **22** (11 mg, 23%) junto con el glicósido de metilo **23a** (32 mg, 64%) y el

³¹⁹ Tosin, M.; Murphy, P. V. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4107–4117

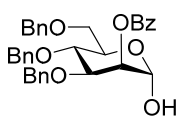
hemiacetal **23b** (6 mg, 11%). Datos de caracterización para **22**: $[\alpha]_D^{21} = +19.3^\circ$ (c 0.1, CHCl₃); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.08–7.25 (m, 30 H_{aromáticos}), 5.53 (dd, $J = 1.0, 3.2$ Hz, 1H), 5.23 (dd, $J = 1.9, 2.9$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.02–3.99 (m, 1H), 3.92–3.86 (m, 2H), 3.68–3.58 (m, 2H), 3.56 (dd, $J = 9.3, 3.3$ Hz, 1H), 3.52 (dd, $J = 10.8, 1.9$ Hz, 1H), 3.38 (ddd, $J = 9.7, 4.3, 2.6$ Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.06 (s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 170.6, 170.5, 138.7, 138.5, 138.4, 138.3, 138.0, 137.6, 128.6 (x4), 128.5 (x4), 128.4 (x4), 128.3 (x2), 128.2 (x3), 128.0 (x3), 127.9 (x3), 127.8 (x3), 127.7 (x2), 127.6 (x2), 98.3, 98.2, 80.2, 77.8, 75.9, 75.3, 75.2, 74.2, 74.1, 73.5, 73.4, 72.4, 72.0, 71.7, 69.3, 68.7, 68.5, 68.0, 21.5, 21.2; ESI-HRMS 989.4203 (M + Na)⁺. Análisis calculado para C₅₈H₆₂O₁₃ (966.4190): C, 72.03; H, 6.46; O, 21.51 encontrado: C, 72.25; H, 6.33.

2-O-Benzoil-3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-manopiranosido de metilo (**21a**) y 2-O-Benzoil-3,4,6-tetra-O-bencil- α -D-manosa (**21b**)

Seguendo el procedimiento general de glicosidación 1, el 1,2-ortoéster **12** (56.8 mg, 0.1 mmol) fue tratado con BF₃·Et₂O (38 μ L, 0.3 mmol). Tras 10 min, se añadió Et₃N (42 μ L, 0.3 mmol) y el residuo resultante se concentró, y purificó mediante cromatografía flash (Hex/AcOEt 7/3), para dar el glicósido de metilo **25a** (29 mg, 51%) y el hemiacetal **25b** (17 mg, 30%).

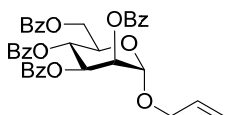


Datos de caracterización para **25a**: $[\alpha]_D^{21} = +1.9^\circ$ (c 0.6, CHCl₃); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.01–7.10 (m, 20 H_{aromáticos}), 5.54 (bt, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.78 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.99 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.71 (dd, $J = 1.5, 10.2$ Hz, 1H), 3.32 (s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 165.8, 138.5 (x2), 138.1, 133.2, 130.0, 128.5 (x4), 128.4 (x3), 128.1 (x2), 128.0 (x2), 127.7 (x4), 127.6 (x2), 127.5 (x2), 98.9, 78.3, 75.3, 74.4, 73.5, 71.6, 71.5, 69.2, 69.0, 55.1; API-ES positivo 591.3 (M + Na)⁺. Análisis calculado para C₃₅H₃₆O₇ (568.24): C, 73.92; H, 6.38; O, 19.69, encontrado: C, 73.87; H, 6.30.



Datos de caracterización para **25b**: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.08-7.18 (m, 20 H aromáticos), 5.63 (dd, $J = 1.9, 3.0$ Hz, 1H), 5.35 (bs, 1H), 4.88 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.55 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.19-4.09 (m, 2H), 3.96 (m, 1H), 3.83-3.74 (m, 2H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 165.9, 138.7, 138.6, 138.3, 133.2, 130.1 (x3), 128.5 (x4), 128.4 (x4), 128.1 (x3), 127.8 (x3), 127.7 (x3), 92.8, 77.9, 75.3, 74.9, 73.7, 71.9, 71.8, 69.8 (x2); API-ES positivo 573.6 ($\text{M} + \text{Na}$) $^+$. Análisis calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{34}\text{O}_7$ (554.62): C, 73.63; H, 6.18; O, 20.19 encontrado: C, 73.51; H, 6.12.

2,3,4,6-Tetra-O-benzoil- α -D-manopiranosido de alilo (**26**).



Seguendo el procedimiento general de glicosidación 1, el 1,2-ortoéster **9** (63.6 mg, 0.1 mmol) fue tratado con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (38 μL , 0.3 mmol). Tras 10 min, se añadió Et_3N (42 μL , 0.3 mmol) y el residuo resultante se concentró y purificó por cromatografía flash (Hex/AcOEt 7/3), para dar el glicósido de alilo **26**³²⁰ (40 mg, 63%), el hemiacetal **20a** (5 mg, 8%), y el disacárido $1\alpha, 1\beta'$ **18** (2 mg, 2%).

Reacción del ortoéster de metilo **14** con diferentes ácidos

Reacción con $\text{Yb}(\text{OTf})_3$. Se agitó una disolución del ortoéster de metilo **14** (100 mg, 0.28 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (4 mL), a temperatura ambiente, y se añadió $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (515 mg, 0.83 mmol). Después de 5 1/2 h de reacción, el producto de partida desapareció, y la mezcla de reacción se trató con Et_3N (700 μL). El crudo de reacción se evaporó y purificó por cromatografía flash (Hex/AcOEt 7/3) para dar el hemiacetal **20b** (87 mg, 91%).

Reacción con HgBr_2 . El ortoéster de metilo **14** (100 mg, 0.28 mmol) fue disuelto en CH_3CN anhidro (4 mL) y a temperatura ambiente, fue tratado con HgBr_2 (302.4 mg, 0.84 mmol). Después de 12 h de reacción, el crudo fue diluido con CH_2Cl_2 y lavado con solución acuosa saturada de

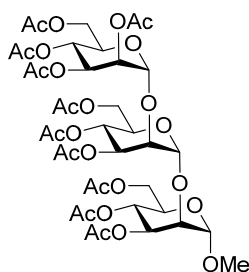
³²⁰ Pakulski, Z. *Synthesis* **2003**, 2074-2078

NaHCO₃. Las diferentes fases fueron separadas, extrayendo de nuevo la fase acuosa con CH₂Cl₂. La fase orgánica reunida, fue lavada con solución acuosa saturada de NaCl, y posteriormente secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada. El residuo fue purificado en cromatografía flash (Hex/AcOEt 7/3), para dar el hemiacetal **20b** (41 mg, 42%).

Reacción con AW-300. Una solución del ortoéster de metilo **14** (50 mg, 0.14 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (4 mL) fue tratada con tamiz molecular ácido AW-300 (1 g). Se calentó la mezcla de reacción durante 2 h a -50 °C, y sometida a irradiación de MW. El crudo de reacción fue filtrado, y el disolvente evaporado. El residuo final se purificó por cromatografía flash (Hex/AcOEt 7/3), para dar el glicósido de metilo **17** (46 mg, 90%).

Reacción con TMSOTf. A una solución en agitación del ortoéster de metilo **14** (100 mg, 0.28 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (4 mL), enfriada a -30 °C, se añadió TMSOTf (158 µL, 0.84 mmol). Después de 5 min, la mezcla de reacción fue diluida con CH₂Cl₂ y elaborada con la adición de solución saturada de NaHCO₃. Las diferentes fases fueron separadas, extrayendo de nuevo la fase acuosa con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas reunidas, fueron lavadas con solución acuosa saturada de NaCl, y posteriormente secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada. El residuo fue purificado por cromatografía flash (Hex/AcOEt 1/1), para dar el glicósido de metilo **17** (4.6 mg, 4.5%), el 3,4,6-tri-O-acetil-2-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-manopiranosil)-manopiranosido de metilo **28**³²¹ (42.4 mg, 46%), y el trisacárido **29** (19 mg, 21%).

Datos de caracterización para **29**:



$[\alpha]_D^{21} = +2.0^\circ$ (c 0.6, CHCl₃); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 5.38 (dd, *J* = 3.2, 10.0 Hz, 1H), 5.32-5.24 (m, 6H), 5.09 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.94 (bs, 1H), 4.86 (bs, 1H), 4.23 (dd, *J* = 4.8, 12.0 Hz, 1H), 4.19-4.06 (m, 8H), 4.01 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 2.03 (s, 6H), 2.05 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.08 (s, 3H); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 171.0, 170.9, 170.6,

³²¹ Szurmai, Z.; Balatoni, L.; Lipták, A. *Carbohydr. Res.* **1994**, 254, 301-309

170.3, 170.2, 169.9, 169.8, 169.6 (x2), 169.5, 99.9, 99.5, 99.3, 77.4, 76.7, 70.5, 69.8, 69.7, 69.6, 69.4, 68.6, 68.5, 66.4, 66.3, 62.7, 62.4, 62.3, 55.4, 21.0 (x2), 20.9 (x4), 20.8 (x4); ESI-HRMS 956.3215 ($M+NH_4$)⁺. Análisis calculado para $C_{39}H_{54}O_{26}$ (938.8305): C, 49.89; H, 5.80; O, 44.31, encontrado: C, 49.71; H, 5.77.

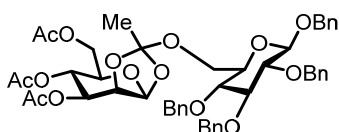
Reacción del ortoéster de metilo **8** en presencia de CD_3OD .

Siguiendo el procedimiento general de glicosidación 1, a una solución del 1,2- ortoéster **8** (50 g, 0.08 mmol) en CH_2Cl_2 seco (3 mL), bajo argón y enfriado a $-30\text{ }^{\circ}C$, se añadió CD_3OD (3.33 μL , 0.08 mmol). Esta mezcla se trató con $BF_3 \cdot Et_2O$ (31 μL , 0.25 mmol). Después de 5 min, cuando todo el producto de partida había desaparecido, se añadió Et_3N (1 mL) y la mezcla de reacción resultante fue agitada vigorosamente. El residuo se concentró a vacío, y se purificó por cromatografía flash (Hex/ $AcOEt$, 8/2) para dar el manopiranosido de metilo deuterado **18** (22 mg, 48%, con un 85% de contenido en deuterio) y el hemiacetal **20a** (12 mg, 24%).

Glicosidación de monosacáridos aceptores con ortoésteres de metilo (**14**) y (**8**)

Reacciones de glicosidación del ortoéster de metilo (**14**) en presencia de diferentes catalizadores ácidos.

Con $Yb(OTf)_3$: Se disolvió en CH_2Cl_2 seco (3 mL / mmol) el ortoéster de metilo **14** (50 mg, 0.138 mmol) y el aceptor **30** (37.3 mg, 0.069 mmol) y la solución resultante se enfrió a $0\text{ }^{\circ}C$. Entonces se añadió $Yb(OTf)_3$ (344 mg, 0.552 mmol). Tras 30 min, cuando el producto de partida había desaparecido, la mezcla de reacción se trató con Et_3N (500 μL). El crudo de reacción se evaporó y se purificó por cromatografía flash (Hex/ $AcOEt$ 7:3), para dar el ortoéster mixto **31** (60 mg, 99%).

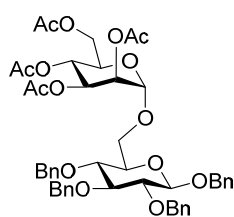


$[\alpha]_D^{21} = -17.0^{\circ}$ (c 0.3, $CHCl_3$); 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32–7.37 (m, 20 $H_{aromáticos}$), 5.36 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.26 (t, $J = 9.7$ Hz,

1H), 5.09 (dd, $J = 9.9, 3.9$ Hz, 1H), 4.92 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.89 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.88 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 4.68 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.47-4.43 (m, 2H), 4.21 (dd, $J = 12.2, 4.9$ Hz, 1H), 4.12 (dd, $J = 15.0, 2.7$ Hz, 1H), 3.74 (dd, $J = 12.0, 1.9$ Hz, 1H), 3.66-3.57 (m, 3H), 3.51 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.39 (ddd, $J = 9.3, 5.2, 1.9$ Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.74 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 170.8, 170.4, 169.6, 138.7, 138.5, 138.4, 137.5, 128.6 (x4), 128.5 (x4), 128.3 (x4), 128.2 (x2), 128.0 (x2), 127.9, 127.8, 127.7, 124.3, 102.5, 97.5, 84.8, 82.4, 77.8, 76.6, 75.8 (x2), 75.0, 74.0, 71.6, 71.2, 70.5, 65.7, 62.6, 61.9, 24.7, 20.9, 20.8 (x2); API-ES modo positivo: 894.3 $[\text{M} + \text{Na}]^+$. Análisis calculado para $\text{C}_{48}\text{H}_{54}\text{O}_{15}$ (870.93): C, 66.19; H, 6.25; O, 27.56; encontrado C, 66.24; H, 6.30.

Por otro lado, se hicieron reaccionar con $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (86 mg, 0.138 mmol), el ortoéster **14** (50 mg, 0.138 mmol), y el aceptor **30** (37.3 mg, 0.069 mmol), durante 12 horas y manteniendo la temperatura de reacción a 0 °C. La mezcla fue entonces tratada con Et_3N (500 μL). Se evaporó el disolvente y el crudo de reacción se purificó por cromatografía flash (Hex/ AcOEt 7:3), para obtener el disacárido **32a** (10 mg, 17%), disacárido **33** (5 mg, <10%), hemiacetal **20b** (16 mg, 33%), y el 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-manopiranosido de metilo **17** (8 mg, 18%).

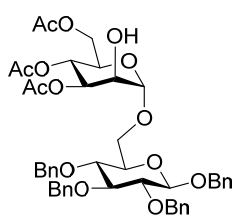
6-*O*-(2,3,4,6-Tetra-*O*-acetil- α -D-manopiranosil)-2,3,4-Tri-*O*-bencil- β -D-glucopiranosido de bencilo (**32a**):



$[\alpha]_D^{21} = +28.7^\circ$ (c 1.0, CHCl_3); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.22 (m, 20 $\text{H}_{\text{aromáticos}}$), 5.36 (dd, $J = 10.1, 3.4$ Hz, 1H), 5.28 (dd, $J = 3.4, 1.8$ Hz, 1H), 5.26 (t, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.94 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.92 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.91 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.90 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 4.87 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 4.64 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J = 12.4, 4.9$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J = 12.4, 2.1$ Hz, 1H), 4.05-4.01 (m, 1H), 3.73 (m, 2H), 3.64 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.40-3.51 (m, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.90 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 170.7, 170.0, 169.9, 169.8, 138.5, 138.4, 138.0, 137.4, 128.6 (x4), 128.5 (x2), 128.4 (x2), 128.2 (x2), 128.0 (x2), 127.9 (x5), 127.8, 127.7, 102.3, 97.5, 84.8, 82.4, 78.0, 75.8, 75.0,

74.9, 74.1, 71.1, 69.5, 69.2, 68.6, 66.7, 66.1, 62.4, 21.0, 20.9, 20.8, 20.7; API-ES modo positivo: 888.3 $[M + NH_4]^+$. Análisis calculado para $C_{48}H_{54}O_{15}$ (870.93): C, 66.19; H, 6.25; O, 27.56; encontrado C, 66.23; H, 6.22.

6-O-(3,4,6-Tri-O-acetil- α -D-manopiranosil)-2,3,4-tri-O-bencil- β -D-glucopiranosido de bencilo (33):

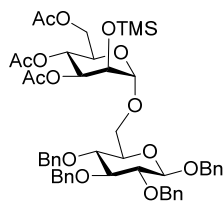


$[\alpha]_D^{21} = +22.0^\circ$ (c 0.2, $CHCl_3$); 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40-7.26 (m, 20 $H_{aromáticos}$), 5.34 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H), 5.29 (dd, $J = 9.8, 3.0$ Hz, 1H), 4.97-4.91 (m, 5H), 4.77 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.67 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.60 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.51 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.21 (dd, $J = 12.3, 4.4$ Hz, 1H), 4.07 (dd, $J = 12.3, 2.2$ Hz, 1H), 4.01 (ddd, $J = 9.6, 4.4$ Hz, 1H), 3.66 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.48 (dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz, 1H), 3.51-3.47 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.93 (s, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$) δ 170.9, 169.9 (x2), 138.5, 138.4, 138.1, 137.4, 128.6 (x4), 128.5 (x4), 128.3 (x2), 128.1 (x2), 128.0 (x4), 127.9 (x2), 127.8 (x2), 102.4, 99.6, 84.9, 82.5, 78.0, 75.9, 75.1 (x2), 74.3, 71.7, 71.2, 69.4, 68.4, 66.6, 66.3, 62.4, 21.1, 20.9, 20.8; API-ES modo positivo: 846.3 $[M + NH_4]^+$, 851.3 $[M + Na]^+$. Análisis calculado para $C_{46}H_{52}O_{14}$ (828.89): C, 66.65; H, 6.32; O, 27.02; encontrado C, 66.70; H, 6.38.

Con TMSOTf :

A una solución de ortoéster de metilo **14** (50 mg, 0.138 mmol) y de aceptor **30** (37.3 mg, 0.069 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (3 mL), enfriada a $-30^\circ C$, se añadió triflato de trimetil sililo (TMSOTf) (50 μL , 0.276 mmol). Tras 1 h de reacción, la mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. Las distintas fases fueron separadas, y la fase acuosa extraída con CH_2Cl_2 nuevamente. Las fases orgánicas reunidas fueron lavadas con solución acuosa saturada de $NaCl$. La fase orgánica resultante se secó sobre Na_2SO_4 , siendo después filtrada y concentrada a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash (Hex/ $AcOEt$ 85:15), para dar el disacárido sililado **34** (49 mg, 80%).

6-O-(2-O-trimetilsilil-3,4,6-Tri-O-acetil- α -D-manopiranosil)-2,3,4-tri-O-bencil- β -D-glucopiranosido de bencilo (34).



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.27 (m, 20 H aromáticos), 5.33 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 5.22 (dd, J = 9.9, 3.0 Hz, 1H), 4.98-4.91 (m, 4H), 4.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 12.3, 2.5 Hz, 1H), 4.11-4.04 (m, 2H), 3.96 (ddd, J = 9.8, 4.8, 2.6 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 11.8, 5.1 Hz, 1H), 3.76 (dd, J = 11.5, 2.0 Hz, 1H), 3.66 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 3.55-3.42 (m, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.93 (s, 6H), 0.14 (s, 9H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 172.8, 170.1, 169.6, 138.4, 138.3, 138.0, 137.3, 128.5 (x4), 128.4 (x4), 128.3 (x2), 128.2 (x2), 127.9 (x4), 127.8 (x2), 127.7 (x2), 102.3, 100.5, 84.7, 82.3, 77.8, 75.8, 75.0, 74.9, 74.4, 71.5, 70.9, 69.7, 68.8, 66.5, 65.9, 62.2, 26.8, 21.0, 20.7, 0.05; API-ES modo positivo: 924.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Análisis calculado para $\text{C}_{49}\text{H}_{60}\text{O}_{14}\text{Si}$ (901.07): C, 65.31; H, 6.71; O, 24.86; Si, 3.12; encontrado C, 65.37; H, 6.77.

Con TfOH:

Una solución de ortoéster de metilo **14** (50 mg, 0.138 mmol) y del aceptor **30** (37.3 mg, 0.069 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (3 mL) fue tratada con ácido *p*-toluenesulfónico (47.5 mg, 0.276 mmol). Después de estar dos horas con agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue tratada con Et_3N (500 μL , 3.6 mmol) y el disolvente evaporado a vacío. El residuo se purificó por columna de cromatografía flash (Hex/AcOEt 1:1) para llegar al hemiacetal **20b**³²² (33 mg, 69%).

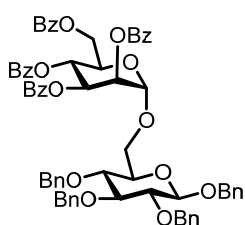
Reacciones de glicosidación de los ortoésteres de metilo **14 y **8** con los monosacáridos **30,35,37-40,45-47****

Siguiendo el procedimiento general de glicosidación 1, se mezclaron el correspondiente 1,2-ortoéster **14** u **8** (ver equivalentes en cada caso), y el correspondiente aceptor. En algunos casos (aceptores **37-40**, **45-47**), se disolvió esta mezcla en tolueno (5 ml), con el objetivo de eliminar el

³²² Tosin, M.; Murphy, P. V. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4107–4117

agua residual, evaporando este, y dejando el matraz a vacío durante una noche. Posteriormente se disolvió la mezcla en CH_2Cl_2 seco (5 mL / mmol), y se enfrió a $-30\text{ }^\circ\text{C}$ o $-50\text{ }^\circ\text{C}$ según el caso. Se agitó la mezcla y se añadió el $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (2 o 3 equiv. dependiendo del caso). Tras comprobar por CCF que los productos de partida habían desaparecido, se elaboró la reacción lavando con solución acuosa saturada de NaHCO_3 . Las diferentes fases fueron separadas, y la fase acuosa se reextrajo con CH_2Cl_2 . Se combinaron las fracciones orgánicas, y fueron lavadas con solución saturada de NaCl . La fase orgánica resultante, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía flash. Los rendimientos reflejados de los correspondientes disacáridos puros siempre hacen referencia al aceptor empleado en cada caso. Por otro lado, cuando se emplearon dos equivalentes de dador, se detectaron productos secundarios, derivados de la transformación del ortoéster en la reacción. En algunos casos estos productos secundarios, fueron cuantificados y caracterizados, incluyendo el correspondiente disacárido $1\alpha,1\beta$ (p.ej. **16** ó **18**) y el glicósido de metilo (p.ej. **17** ó **19**).²⁵⁶

6-O-(2,3,4,6-Tetra-O-benzoil- α -D-manopiranosil)-2,3,4-tri-O-bencil- α -D-glucopiranosido de bencilo (**32b**)

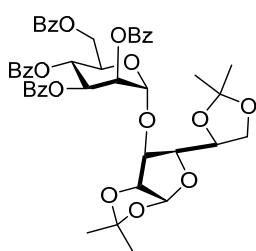


Este compuesto fue preparado siguiendo el procedimiento general de glicosidación 1, desde el ortoéster **8** (122 mg, 0.20 mmol), 2,3,4-tri-O-bencil- β -D-glucopiranosido de bencilo **30** (54 mg, 0.10 mmol) y $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (71 μL , 0.60 mmol). La purificación por cromatografía flash (Hex/AcOEt 8:2) nos llevó a la obtención del producto **32b** (106.3 mg, 95%). $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = -$

19.4° (c 1.0, CHCl_3); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.18-7.85 (m, 10H), 7.65-7.23 (m, 30H), 6.16 (t, $J = 10.1$ Hz, 1H), 6.01 (dd, $J = 10.1, 3.2$ Hz, 1H), 5.81 (dd, $J = 2.9, 1.6$ Hz, 1H), 5.19 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.09-4.97 (m, 4H), 4.85-4.63 (m, 6H), 4.57-4.53 (m, 1H), 3.60-3.49 (m, 2H), 4.46 (dd, $J = 12.1, 4.2$ Hz, 1H), 3.96 (dd, $J = 10.9, 6.5$ Hz, 1H), 3.93-3.88 (m, 1H), 3.75 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 3.70-3.62 (m, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 166.2, 165.6, 165.5, 165.4, 138.7, 138.5, 138.1, 137.4, 133.5, 133.4, 133.3, 133.2, 130.1, 130.0 (x2), 129.9 (x4), 129.8 (x2), 129.5, 129.3, 129.0, 128.7 (x4), 128.6 (x8), 128.5 (x6), 128.4 (x2), 128.3 (x2), 128.2 (x2), 128.0 (x3), 127.9 (x2), 127.8, 127.7, 102.4, 97.7, 84.9, 82.4, 78.2, 75.8, 75.1, 75.0, 74.2, 71.3, 70.5, 70.2, 69.1, 67.1,

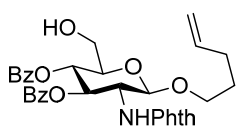
67.0, 62.8; API-ES modo positivo: 1141.6 $[M + Na]^+$. Análisis calculado para $C_{68}H_{62}O_{15}$ (1119.2): C, 72.97; H, 5.58; O, 21.44; encontrado C, 72.98; H, 5.53.

1,2:5,6-Di-O-isopropiliden-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzoil- α -D-manopiranosil)- α -D-glucofuranosa (36b)³²³



Este compuesto fue preparado siguiendo el procedimiento general de glicosidación 1 desde el ortoéster **8** (183 mg, 0.3 mmol), 1,2:5,6-di-O-isopropiliden- α -D-glucofuranosa **35** (39 mg, 0.15 mmol) y $BF_3 \cdot Et_2O$ (320 μ L, 0.90 mmol). La purificación por cromatografía flash (Hex/AcOEt 7:3) nos llevó a la obtención del producto **36b** (88 mg, 70 %), junto con el metil 2,3,4,6-tetra-O-benzoil- α -D-manopiranosido **19** (27 mg, 15%), el fluoruro de 2,3,4,6-tetra-O-benzoil- α -D-manopiranososa **65** (25 mg, 0.14 %), y el 2,3,4,6-tetra-O-benzoil- α -D-manopiranosido **20a** (7 mg, 4%). Para **36b**³²³ 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12-7.26 (m, 20 H aromáticos), 6.06 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 2.3, 3.0 Hz, 1H), 5.88 (dd, J = 3.3, 10.0 Hz, 1H), 5.76 (dd, J = 1.7, 3.3 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.73-4.69 (m, 2H), 4.56-4.51 (m, 2H), 4.44 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.35-4.30 (m, 1H), 4.23 (dd, J = 6.2, 8.6 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 4.0, 8.6 Hz, 1H, H-6), 1.50 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.28 (s, 3H).

3,4-Di-O-benzoil-2-desoxi-2-ftalimido- β -D-glucopiranosido de 4-pentenilo (38)



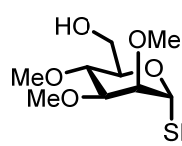
Se añadió el fluoruro de tetrabutilamonio (52 mg, 2 mmol) a una solución de 3,4-di-O-benzoil-6-O-tert-butildimetilsilil-2-desoxi-2-ftalimido- β -D-glucopiranosilo de pentenilo³²⁴ (700 mg, 1 mmol). Se mantuvo la mezcla de reacción agitando durante 3 horas, y después se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (Hex/AcOEt 7:3), para dar el 3,4-di-O-benzoil-2-desoxi-2-ftalimido- β -D-glucopiranosilo de pentenilo **38** (498 mg, 85%). $[\alpha]_D^{21} = +13.0^\circ$ (c 1.0, $CHCl_3$); 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96-7.25 (m, 15 H aromáticos), 6.33 (dd, J = 10.9, 9.2 Hz, 1H), 5.61 (m, 1H), 5.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.52 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 4.82-4.73 (m, 2H), 4.55 (dd, J = 10.9, 8.4 Hz, 1H), 3.94-3.86

³²³ Wu, Z.; Kong, F. *Carbohydr. Res.* **2003**, 338, 1727–1735

³²⁴ Olsson, L.; Jia, Z. J.; Fraser-Reid, B. *Pol. J. Chem.* **1999**, 73, 1091–1097

(m, 3H), 3.75 (dd, $J = 13.1, 4.8$ Hz, 1H), 3.52 (dt, $J = 9.7, 6.7$ Hz, 1H), 1.95-1.86 (m, 2H), 1.57 (qd, $J = 13.8, 7.1$ Hz, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 166.2, 165.8, 137.8 (C_d), 134.3, 133.8, 133.4, 131.5, 130.1, 129.9, 128.8, 128.7, 128.6, 128.4, 123.7, 114.9 (C_e), 98.4 ($\text{C}-1$), 71.1, 70.3, 69.4, 61.5, 55.0, 29.9, 28.6; API-ES modo positivo: 608.7 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. Análisis calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{NO}_9$ (585.6): C, 67.68; H, 5.34; encontrado C, 67.70; H, 5.38.

2,3,4-Tri-O-metil-1-tio- α -D-manopiranosido de fenilo (39)

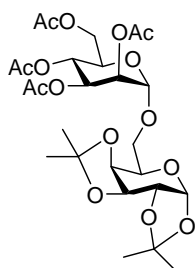


A una disolución de 6-O-tert-butildifenilsilil-1-tio- α -D-manopiranosido de fenilo³²⁵ (2 g, 3.9 mmol) en THF seco (15 mL) y enfriada a 0 °C, se añadió hidruro sódico (566 mg, 23.6 mmol). Después de 15 min, se añadió yoduro de metilo (1.46 mL, 23.6 mmol), y la reacción se llevó hasta temperatura ambiente, y se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción fue entonces diluida con éter, y lavada con solución acuosa de NH_4Cl y salmuera. La fase orgánica se evaporó y se concentró, y el crudo de reacción se purificó por cromatografía flash (Hex/AcOEt 8:2), para dar el 6-O-tert-butildifenilsilil-2,3,4-tri-O-metil-1-tio- α -D-manopiranosido de fenilo (1.77 g, 87%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.78-7.25 (m, 15 $\text{H}_{\text{aromáticos}}$), 5.71 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 4.09-4.00 (m, 2H), 3.91 (dd, $J = 3.4, 1.7$ Hz, 1H), 3.92-3.86 (m, 1H), 3.77 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.55-3.51 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 1.08 (s, 9H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 136.1 (x2), 135.7(x2), 135.4, 131.1 (x2), 129.6, 129.1 (x2), 127.7 (x2), 127.6 (x2), 127.2, 84.8, 82.0, 78.9, 76.5, 74.2, 63.3, 60.8, 57.8, 57.7, 26.9 (x3), 19.5. Una muestra de este producto (553 mg, 1 mmol) fue disuelta en THF (20 mL), se enfrió la solución a 0 °C y se trató con fluoruro de tetrabutilamonio (52 mg, 2 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo con agitación por 3 horas, y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (Hexano/AcOEt 6:4), para dar el 2,3,4-tri-O-metil-1-tio- α -D-manopiranosido de fenilo **39** (283 mg, 90%). $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +156.2^\circ$ ($c = 1.0$, CHCl_3); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.49-7.28 (m, 5H), 5.61 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.84 (dd, $J = 11.9, 2.9$ Hz, 1H), 3.77 (dd, $J = 11.8, 4.6$ Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.50 (m, 1H), 3.48 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 134.1, 131.7 (x2), 129.1 (x2), 127.6, 85.1, 81.7, 78.8, 76.5, 73.2, 62.0, 60.7, 58.3,

³²⁵ Martín-Lomas M.; Khiar N.; García S.; Koessler J.-L.; Nieto P. M.; Rademacher T. W. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3608–3621

57.7; API-ES modo positivo: 337.0 $[M + Na]^+$. Análisis calculado para $C_{15}H_{22}O_5S$ (314.4): C, 57.30; H, 7.05; encontrado C, 57.23; H, 7.15.

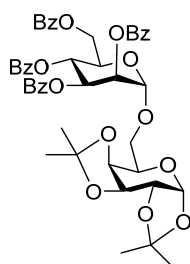
6-O-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil- α -D-manopiranosil)-1,2,3,4-di-O-isopropiliden- α -D-galactopiranosido (41a)³²⁶:



Este compuesto fue preparado siguiendo el procedimiento general de glicosidación 1 empleando el ortoéster **14** (100 mg, 0.28 mmol) y el 1,2:3,4-di-O-isopropiliden- α -D-galactopiranososa **37** (36 mg, 0.138 mmol). La purificación por cromatografía flash (Hex/AcOEt 6:4), llevó a la obtención del producto **41a** (67 mg, 82%), cuyos datos espectroscópicos resultaron similares los descritos perviamente.²³ 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.49 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.34-

5.22 (m, 3H), 4.86 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 7.9, 2.4 Hz, 1H), 4.33-4.29 (m, 2H), 4.24 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 4.11-4.06 (m, 2H), 3.96-3.94 (m, 1H), 3.78 (dd, J = 10.2, 6.2 Hz, 1H), 3.70 (dd, J = 10.2, 6.4 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.32 (s, 6H)

6-O-(2,3,4,6-Tetra-O-benzoil- α -D-manopiranosil)-1,2,3,4-di-O-isopropiliden- α -D-galactopiranosido (41b):



Este compuesto fue preparado siguiendo el procedimiento general de glicosidación 1 descrito, a partir del ortoéster **8** (171 mg, 0.28 mmol) y el 1,2:3,4-di-O-isopropiliden- α -D-galactopiranosido **37** (20 mg, 0.138 mmol). La correspondiente purificación mediante cromatografía flash (Hex/AcOEt 7:3) condujo al producto **41b** (63 mg, 99%), junto con el glicósido de metilo **19** (48 mg, 28%) y el disacárido $1\alpha,1\beta$ **18** (39 mg, 12 %). Los datos

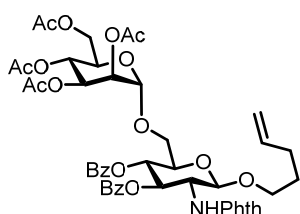
espectroscópicos del producto **41b** se correspondían con los descritos en la literatura.³²⁷ 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14-7.83 (m, 8H), 7.24-7.62 (m, 12H), 6.14 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 5.92 (dd, J = 10.1, 3.3 Hz, 1H), 5.75 (dd, J = 3.2, 1.8 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 1.8 Hz,

³²⁶ Chery, F.; Cassel, S.; Wessel, H. P.; Rollin, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 171–180

³²⁷ Kim, K. S.; Fulse, D. B.; Baek, J. Y.; Lee, B. Y.; Jeon H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 8537–8547

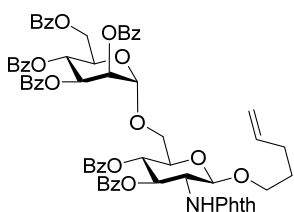
1H), 4.73-4.65 (m, 2H), 4.64-4.57 (m, 1H), 4.51 (dd, $J = 12.1, 3.9$ Hz, 1H), 4.39-4.32 (m, 2H), 4.17-4.07 (m, 1H), 3.98 (dd, $J = 10.4, 6.3$ Hz, 1H), 3.90 (dd, $J = 10.4, 6.0$ Hz, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.36 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 166.3, 165.6, 165.5 (x2), 133.5 (x2), 133.2, 133.1, 130.1, 130.0 (x2), 129.9 (x4), 129.8 (x2), 129.5, 129.3, 129.2, 128.7 (x2), 128.5 (x4), 128.4 (x2), 109.6, 108.9, 98.0, 96.5, 71.1, 70.8 (x2), 70.5, 70.3, 68.9, 67.7, 66.9, 66.8, 63.0, 26.3, 26.1, 25.1, 24.5.

3,4-Di-O-benzoil-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-manopiranosil)-2-desoxi-2-ftalimido- β -D-glucopiranosido de 4-pentenilo (42a)



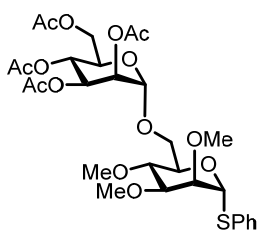
Este compuesto fue preparado a partir del ortoéster **14** (100 mg, 0.276 mmol) y el 3,4-di-O-benzoil-2-desoxi-2-ftalimido- β -D-glucopiranosido de pentenilo **38**, (81 mg, 0.138 mmol) mediante el procedimiento general de glicosidación 1. La purificación posterior del crudo de reacción por cromatografía flash (Hex/AcOEt 6:4) condujo a la obtención del producto **42a** (112 mg, 87%). $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +42.6^\circ$ (c 1.0, CHCl_3). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.95-7.25 (m, 15 H aromáticos), 6.27 (dd, $J = 10.8, 9.2$ Hz, 1H), 5.62 (m, 1H), 5.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.53 (dd, $J = 10.1, 9.3$ Hz, 1H), 5.38 (dd, $J = 10.1, 3.5$ Hz, 1H), 5.27 (dd, $J = 3.5, 1.7$ Hz, 1H), 5.26 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.56 (dd, $J = 10.8, 8.4$ Hz, 1H), 4.20 (dd, $J = 12.1, 5.1$ Hz, 1H), 4.13 (ddd, $J = 9.3, 6.6, 2.3$ Hz, 1H), 4.03-3.88 (m, 4H), 3.67 (dd, $J = 10.8, 2.3$ Hz, 1H), 3.54 (dt, $J = 9.8, 6.6$ Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.90 (m, 2H), 1.58 (dq, $J = 13.9, 7.5$ Hz, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 170.7, 170.0, 169.8, 165.7, 165.3, 137.7, 134.3, 133.6, 133.3, 131.5, 129.9, 129.8, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 123.6, 114.9, 98.3, 97.4, 72.8, 71.2, 70.3, 69.4, 69.3, 69.0, 68.6, 66.6, 66.1, 62.2, 54.9, 29.9, 28.6, 21.0, 20.8 (x2), 20.7; API-ES modo positivo: 938.2 $[\text{M} + \text{Na}]^+$. Análisis calculado para $\text{C}_{47}\text{H}_{49}\text{NO}_{18}$ (915.9): C, 61.63; H, 5.39; N, 1.53; O, 31.44; encontrado C, 61.65; H, 5.37; N, 1.45.

3,4-Di-O-benzoil-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzoil- α -D-manopiranosil)-2-desoxi-2-ftalimido- β -D-glucopiranosido de 4-Pentenilo (**42b**)



Este compuesto fue preparado siguiendo el procedimiento habitual de glicosidación 1, a partir del ortoéster **8** (94 mg, 0.15 mmol) y el aceptor de 4-pentenilo 3,4-di-O-benzoil-2-desoxi-2-ftalimido- β -D-glucopiranosido **38** (44.5 mg, 0.076 mmol). La posterior purificación por cromatografía flash (Hex/AcOEt 8:2), condujo al aislamiento del producto **42b** (81.3 mg, 92%), junto con el glicósido de metilo **19** (16 mg, 17%) y el disacárido $1\alpha,1\beta$ **18** (26 mg, 15%). Para **42b**: $[\alpha]_D^{21} = -12.7^\circ$ (c 1.0, CHCl₃). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.16–8.03 (m, 35 H aromáticos), 6.23 (dd, $J = 10.1, 9.9$ Hz, 1H), 5.98 (t, $J = 9.9$ Hz, 1H), 5.88 (dd, $J = 10.1, 3.2$ Hz, 1H), 5.65 (dd, $J = 3.2, 1.7$ Hz, 1H), 5.56–5.42 (m, 1H), 5.52 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 4.63 (m, 2H), 4.49 (t, $J = 10.9$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.37 (ddd, $J = 9.6, 4.6, 2.2$ Hz, 1H), 4.27 (dd, $J = 12.0, 4.7$ Hz, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.03 (dd, $J = 10.5, 6.4$ Hz, 1H), 3.92 (dt, $J = 9.8, 6.1$ Hz, 1H), 3.70 (dd, $J = 10.5, 1.7$ Hz, 1H), 3.55 (dt, $J = 9.8, 6.5$ Hz, 1H), 1.85–1.78 (m, 2H), 1.60–1.42 (m, 2H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 166.2, 165.8, 165.6, 165.4 (x3), 137.8, 134.3, 133.6, 133.5, 133.3, 133.2, 133.1, 131.6 (x2), 129.9 (x8), 129.8 (x4), 129.4, 129.3, 129.2 (x2), 128.8 (x2), 128.7 (x4), 128.6 (x8), 128.5 (x4), 128.4 (x4), 123.7, 114.9, 98.4, 97.6, 73.0, 71.4, 70.5, 70.4, 70.1, 69.4, 69.1, 67.0, 66.9, 62.8, 55.1, 30.0, 28.7; API-ES modo positivo: 1187.1 [M + Na]⁺. Análisis calculado para C₆₇H₅₇NO₁₈ (1164.2): C, 69.12; H, 4.94; N, 1.20; encontrado C, 69.20; H, 4.90; N, 1.22.

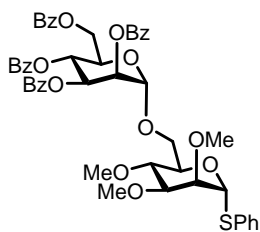
6-O-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil- α -D-manopiranosil)-2,3,4-tri-O-metil-1-tio- α -D-manopiranosido de fenilo (**43a**)



Este compuesto fue preparado siguiendo el procedimiento general de glicosidación 1, empleando como dador el ortoéster **14** (100 mg, 0.276 mmol) y como aceptor el 2,3,4-tri-O-metil-1-tio- α -D-manopiranosido de fenilo **39** (50 mg, 0.138 mmol). La posterior purificación por cromatografía flash (Hex/AcOEt 6:4) condujo al producto **43a** (65 mg, 73%). $[\alpha]_D^{21} = +81.4^\circ$ (c 0.4, CHCl₃). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.51–7.24 (m, 5 H aromáticos),

5.59 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 5.35 (dd, $J = 9.8, 3.2$ Hz, 1H), 5.31 (dd, $J = 3.2, 1.5$ Hz, 1H), 5.27 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.93 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J = 12.2, 5.1$ Hz, 1H), 4.22-4.15 (m, 1H), 4.11 (dd, $J = 12.2, 2.2$ Hz, 1H), 4.04 (ddd, $J = 9.4, 5.0, 2.1$ Hz, 1H), 3.91 (dd, $J = 11.1, 5.8$ Hz, 1H), 3.86 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H), 3.75 (dd, $J = 11.1, 1.8$ Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.49 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.99 (s, 3H) ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 170.8, 170.0, 169.9, 169.7, 134.5, 131.6 (x2), 129.3 (x2), 127.7, 97.9, 84.7, 81.7, 78.4, 76.5, 72.0, 69.6, 69.1, 68.5, 67.2, 66.4, 62.4, 61.0, 58.1, 57.6, 21.1, 20.9 (x2), 20.8; API-ES modo positivo: 667.2 $[\text{M} + \text{Na}]^+$. Análisis calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{O}_{14}\text{S}$ (664.68): C, 54.03; H, 6.25; S, 4.97; encontrado C, 54.07; H, 6.27; S, 4.79.

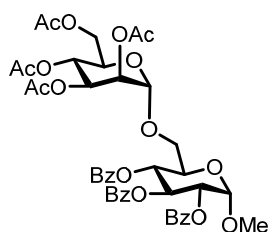
6-O-(2,3,4,6-Tetra-O-benzoil- α -D-manopiranosil)-2,3,4-tri-O-metil-1-tio- α -D-manopiranosido de fenilo (43b)



Este compuesto fue preparado siguiendo el procedimiento general de glicosidación 1, a partir del ortoéster **8** (168 mg, 0.28 mmol) y el 2,3,4-tri-O-metil-1-tio- α -D-manopiranosido de fenilo **39** (50 mg, 0.138 mmol). La purificación por cromatografía flash (Hex/AcOEt 7:3) condujo al producto

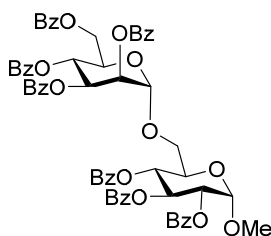
43b (117 mg, 95%). $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +7.8^\circ$ (c 0.6, CHCl_3); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.09-7.72 (m, 8H), 7.57-7.01 (m, 17H), 6.04 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H), 5.86 (dd, $J = 10.1, 3.3$ Hz, 1H), 5.70 (dd, $J = 3.3, 1.8$ Hz, 1H), 5.58 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.13 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.59 (dd, $J = 13.7, 4.3$ Hz, 1H), 4.41 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 4.01 (dd, $J = 11.0, 6.0$ Hz, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.49-3.47 (m, 2H), 3.41 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 166.4, 165.7, 165.4, 165.3, 134.5, 133.7, 133.6, 133.3, 133.2, 132.1 (x2), 130.2, 130.1 (x2), 130.0 (x2), 129.7, 129.4 (x2), 129.2, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 127.9, 98.1, 85.0, 81.9, 78.5, 76.7, 72.2, 70.5, 70.2, 68.9, 67.7, 67.1, 63.0, 61.1, 58.1, 57.7; API-ES modo positivo: 915.2 $[\text{M} + \text{Na}]^+$. Análisis calculado para $\text{C}_{49}\text{H}_{48}\text{O}_{14}\text{S}$ (892.9): C, 65.91; H, 5.42; encontrado C, 65.88; H, 5.38.

6-O-(2,3,4,6-Tetra-O-acetil- α -D-manopiranosil)-2,3,4-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranosido de metilo (**44a**)



Este compuesto fue preparado desde el ortoéster **14** (50 mg, 0.14 mmol) y el 2,3,4 tri-O-benzoil- α -D-manopiranosido de metilo **40** (35 mg, 0.07 mmol) siguiendo el procedimiento general de glicosidación 1. La purificación por cromatografía flash (Hex/AcOEt 6:4) permitió aislar el compuesto **44a** (23 mg, 40%), junto con el 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-manopiranosido de metilo **17** (5 mg, 10%), y parte del aceptor 2,3,4 tri-O-benzoil- α -D-manopiranosido de metilo sin reaccionar **40** (5 mg, 14%), junto con una mezcla de compuestos con bajo R_f que aparecían como una sola mancha en CCF. La acetilación de esta mezcla (compuesta de productos parcialmente O-acetilados) y la posterior cromatografía (Hex/ AcOEt 6:4) condujo a la obtención de los productos: disacárido 1 α ,1 β **16** (8 mg, 17%) y disacárido **44a** (7 mg, 12%). Los datos espectroscópicos de **44a** eran similares a los descritos en la bibliografía³²⁸ ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.92–7.79 (m, 6H), 7.48–7.19 (m, 9H), 6.08 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.45 (t, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.31 (dd, *J* = 10.2, 3.3 Hz, 1H), 5.19 (m, 4H), 4.77 (s, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.12 (dd, *J* = 12.0, 5.4 Hz, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.83 (dd, *J* = 10.8, 6.3 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 10.8, 1.8 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.92 (s, 3H); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 170.8, 170.1, 169.9, 166.0, 165.5, 133.7, 133.5, 133.3, 130.15, 130.08, 129.9, 129.4, 129.3, 129.0, 128.7, 128.6, 128.5, 97.6, 97.1, 72.3, 70.7, 69.7, 69.2, 68.9, 68.5, 66.7, 66.3, 62.6, 55.8, 21.0, 20.9, 20.9

6-O-(2,3,4,6-Tetra-O-benzoil- α -D-manopiranosil)-2,3,4-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranosido de metilo (**44b**)



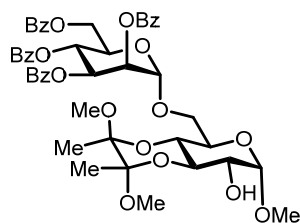
Este compuesto fue preparado siguiendo el procedimiento general de glicosidación 1, empleando el ortoéster **8** (100 mg, 0.163 mmol) y el aceptor 2,3,4-tri-O-benzoil- α -D-glucopiranosido de metilo **40** (41.5 mg, 0.082 mmol). La purificación por cromatografía flash (Hex/AcOEt 8:2)

³²⁸ Lucas-López, C.; Murphy, N.; Zhu, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4401–4404

condujo al aislamiento del producto **44b** (90 mg, 99%), cuyos datos espectroscópicos coincidieron con aquellos descritos en la literatura³²⁷ ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.10-7.24 (m, 35 H aromáticos), 6.19 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H), 6.07 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.96 (dd, $J = 10.1$, 3.1 Hz, 1H), 5.74 (dd, $J = 2.9$, 1.8 Hz, 1H), 5.56 (t, $J = 9.9$ Hz, 1H), 5.31 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 5.24 (dd, $J = 10.2$, 3.7 Hz, 1H), 5.13 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 4.60 (dd, $J = 12.2$, 2.0 Hz, 1H), 4.51 (ddd, $J = 9.7$, 4.6, 1.8 Hz, 1H), 4.40-4.31 (m, 2H), 4.07 (dd, $J = 10.6$, 6.2 Hz, 1H), 3.74 (dd, $J = 10.8$, 1.8 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 166.2, 165.9, 165.8, 165.6, 165.5 (x2), 165.4, 133.6, 133.5 (x2), 133.4, 133.2 (x2), 133.1, 130.1 (x3), 129.9 (x4), 129.8 (x4), 129.4, 129.3, 129.2 (x2), 128.9, 128.7 (x2), 128.6 (x4), 128.5 (x3), 128.4 (x3), 97.5, 97.0, 72.2, 70.4, 70.1, 69.4, 69.1, 68.4, 66.9, 66.5, 62.8, 55.8.

Glicosidación del diol 45 con 8: El ortobenzoato **8** (92 mg, 0.15 mmol) fue tratado con el diol **45** (46 mg, 0.15 mmol) a -30 °C. Tras la elaboración de la reacción y la posterior columna cromatográfica (Hex/AcOEt 7:3), fueron aislados el trisacárido **50**⁷⁰ (19 mg, 13%), y una mezcla que aparecía como una sola mancha en CCF, y que era una mezcla inseparable de los disacáridos **48**⁷⁰ y **49**⁷⁰ (55 mg, 41%, relación **44/45** 3.0:1). Cuando se repitió el proceso a -50 °C, se obtuvo el trisacárido **50** (16 mg, 7%), y nuevamente una mezcla inseparable con los disacáridos **48** y **49** (63 mg, 47%, relación **44/45** 4.8/1.0).

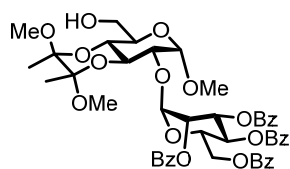
6-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzoil- α -D-manopiranosil)-3,4-di-O-(2,3-dimetoxibutano-2,3-diil)- α -D-glucopiranosido de metilo (48**)**



^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.11-7.23 (m, 20 H aromáticos), 6.08 (t, $J = 10.1$ Hz, 1H, H-4'), 5.89 (dd, 1H, $J = 10.1$, 3.3 Hz, H-3'), 5.69 (dd, $J = 3.3$, 1.7 Hz, 1H, H-2'), 5.26 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, H-1'), 4.81 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, H-1), 4.73 (dd, $J = 11.7$, 2.0 Hz, 1H, H-6b'), 4.56-4.49 (m, 1H, H-5'), 4.47 (dd, $J = 11.7$, 4.5 Hz, 1H, H-6b'), 3.95-3.91 (m, 3H, H-3, H-6a y H-6b), 3.81-3.50 (m, 3H, H-2, H-4 y H-5), 3.48 (s, 3H, OCH_3), 3.36 (s, 3H, OCH_3), 3.31 (s, 3H, OCH_3), 1.36 (s, 3H, CH_3), 1.32 (s, 3H, CH_3); ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 166.7, 165.4, 165.3, 165.2, 133.4 ((x2)), 133.2, 133.1, 129.8, 129.7, 129.3, 129.1, 129.0, 128.5, 128.4, 128.2, 99.8, 99.7, 99.3, 97.7, 70.3 (x2), 69.8, 69.7, 69.3, 68.9, 66.9, 65.9, 65.3, 62.9, 55.3,

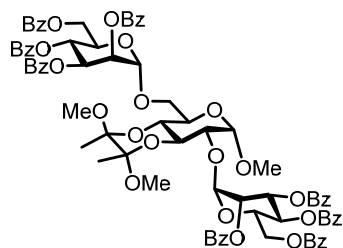
48.0, 47.9, 17.7, 17.6; API-ES modo positivo: 887.4 ($M + H^+$). Análisis calculado para $C_{47}H_{50}O_{17}$ (886.30): C, 63.65; H, 5.68; encontrado C, 63.75; H, 5.46. La acetilación del producto mediante las condiciones habituales, permite ver el desplazamiento del pico correspondiente a H-2 a campo bajo δ 4.76 (dd, $J = 10.5, 3.7$ Hz, 1H, H-2)

2-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzoil- α -D-manopiranosil)-3,4-di-O-(2,3-dimetoxibutano-2,3-diil)- α -D-glucopiranosido de metilo (49)



1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.19-7.15 (m, 20 H aromáticos), 6.02 (t, $J = 10.1$ Hz, 1H), 5.91 (dd, $J = 10.1, 3.1$ Hz, 1H), 5.66 (dd, $J = 3.1, 1.8$ Hz, 1H), 5.13 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.82 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 4.67 (dd, $J = 12.1, 2.4$ Hz, 1H), 4.35 (dd, $J = 12.1, 4.0$ Hz, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.92 (dd, $J = 10.3, 3.5$ Hz, 1H), 3.88-3.69 (m, 4H), 3.45 (s, 3H, OCH_3), 3.38 (s, 3H, OCH_3), 3.15 (s, 3H, OCH_3), 1.26 (s, 6H, CH_3), Análisis calculado para $C_{47}H_{50}O_{17}$ (886.30) C, 63.65; H, 5.68; encontrado C, 63.47; H, 5.39. Este compuesto fue caracterizado como derivado acetilado 1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05-6.97 (m, 20 H aromáticos), 6.07 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.91 (dd, $J = 10.0, 3.2$ Hz, 1H), 5.66 (dd, $J = 3.2, 1.7$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 4.95 (m, 1H), 4.82 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.73 (dd, $J = 12.4, 2.4$ Hz, 1H), 4.31 (m, 2H), 4.17 (m, 1H), 4.16 (t, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.93 (dd, $J = 10.5, 3.4$ Hz, 1H, H_2), 3.90 (m, 1H), 3.65 (t, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.45 (s, 3H, OCH_3), 3.39 (s, 3H, OCH_3), 3.12 (s, 3H, OCH_3), 2.04 (s, 3H), 1.25 (s, 3H, CH_3), 1.24 (s, 3H, CH_3); ^{13}C -RMN (75 MHz) δ 169.0, 166.2, 165.4 (x2), 165.3, 133.5, 133.4, 133.1, 132.9, 129.8, 129.7, 129.6, 129.1, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 99.9, 99.8, 97.0, 94.9, 72.1, 70.5, 69.8, 68.6, 67.7, 67.0, 66.8, 66.3, 62.4, 62.2, 55.3, 48.0, 47.8, 20.8, 17.6 (x2).

2,6-Di-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzoil- α -D-manopiranosil)-3,4-di-O-(2,3-dimetoxibutano-2,3-diil)- α -D-glucopiranosido de metilo (50)

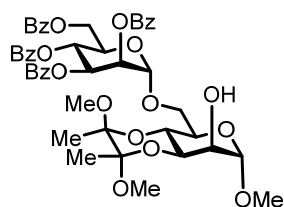


1H -RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10-7.10 (m, 40 H aromáticos), 6.07 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H, H-4'), 6.00 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H, H-4'), 5.92 (dd, $J = 10.0, 3.20$ Hz, 1H, H-3'), 5.84 (dd, $J = 10.0, 3.20$

Hz, 1H, H-3''), 5.67 (dd, $J = 3.2, 1.8$ Hz, 1H, H-2'), 5.65 (dd, $J = 3.2, 1.8$ Hz, 1H, H-2''), 5.18 (bs, 1H, H-1''), 5.12 (bs, 1H, H-1'), 5.00-4.91 (m, 1H, H-5'), 4.81 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, H-1), 4.72-4.65 (m, 2H, H-6b', H-6b''), 4.52-4.46 (m, 1H, H-5''), 4.41-4.35 (m, 2H, H-6a' H-6a''), 4.17 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H, H-3), 4.00 (m, 4H, H-2, H-5, H-6a y H-6b), 3.61 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H, H-4), 3.46 (s, 6H, 2-OCH₃), 3.24 (s, 3H, OCH₃), 1.27 (s, 6H, 2CH₃); ¹³C-RMN (75 MHz) δ 166.2, 166.1, 165.5, 165.4 (x2), 165.3, 165.2 (x2), 133.4 (x3), 133.3, 133.1 (x2), 132.9, 132.4, 130.0, 129.9, 129.8 (x3), 129.7, 129.5, 129.3, 129.2, 129.1, 128.9, 128.6, 128.5, 128.4 (x2), 128.2, 99.8, 99.7, 97.5 (C-1''), 96.8 (C-1), 94.9 (C-1'), 72.3 (C-2), 70.6 (C-2'), 70.3 (C-2''), 69.9 (C-3'), 69.7 (C-3''), 69.0 (C-5'), 68.6 (C-5), 68.5 (C-5'), 67.8 (C-3), 67.0 (C-4'), 66.9 (C-4''), 66.6 (C-4), 65.5 (C-6), 62.9 (C-6'), 62.5 (C-6''), 55.3 (OCH₃), 48.0 (OCH₃), 47.9 (OCH₃), 17.6 (CH₃), 17.5 (CH₃); API-ES modo positivo: 1465.5 (M+H⁺); Análisis calculado para C₈₁H₇₆O₂₆ (1464.46): C, 66.39; H, 5.23; encontrado C, 66.13; H, 5.07.

Glicosidación del diol 46 con 8: En dos experimentos diferentes, el ortobenzoato **8** (92 mg, 0.15 mmol) fue tratado con el diol **46** (46 mg, 0.15 mmol) a -30 °C ó -50 °C. Después del procesado de la reacción y la correspondiente purificación en columna (Hex/AcOEt 7:3), se obtuvieron el trisacárido **51**⁷⁰ (7 mg, 3% y 13 mg, 5% respectivamente), y el disacárido **52**⁷⁰ (47 mg, 35% y 56 mg, 41%, respectivamente).

6-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzoil- α -D-manopiranosil)-3,4-di-O-(2,3-dimetoxibutano-2,3-diil)- α -D-manopiranósido de metilo (51**)**

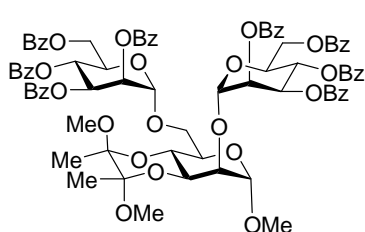


¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.10-7.20 (m, 20 H aromáticos), 6.04 (t, $J = 10.2$ Hz, 1H, H-4'), 5.85 (dd, $J = 10.2, 3.2$ Hz, 1H, H-3'), 5.63 (dd, $J = 3.2, 1.9$ Hz, 1H, H-2'), 5.25 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-1'), 4.70 (d, $J = 1.32$ Hz, 1H, H-1), 4.64 (dd, $J = 12.1, 2.5$ Hz, 1H, H-6b'), 4.53-4.48 (m, 1H, H-5), 4.42 (dd, $J = 12.1, 4.1$ Hz, 1H, H-6a'), 3.99-3.87 (m, 6H, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6a y H-6b), 3.39 (s, 3H, OCH₃), 3.24 (s, 3H, OCH₃), 3.21 (s, 3H, 2OCH₃), 1.27 (s, 3H, OCH₃), 1.23 (s, 3H, CH₃); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 166.2, 165.5, 165.4, 165.3, 133.4 (x2), 133.1, 133.0, 129.9, 129.8, 129.7, 129.6, 129.3, 129.1, 129.0, 128.5, 128.4, 128.2, 101.01, 100.3, 99.9, 97.5,

70.5, 70.1, 69.7, 69.6, 68.8, 68.2, 66.9, 65.8, 63.1, 62.8, 54.9, 48.1, 47.9, 17.8, 17.7; Análisis calculado para $C_{47}H_{50}O_{17}$ (886.30): C, 63.65; H, 5.68; encontrado C, 63.43; H, 5.45. La acetilación del producto descrito en condiciones habituales, es útil para observar el desplazamiento del pico correspondiente a H-2 a campo bajo δ : 5.04 (m, 1H, H-2), lo que confirmó la estructura descrita. API-ES modo positivo: 946.3 (M+NH₄)⁺; 951.2 (M+Na)⁺.

2,6-Di-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzoil- α -D-manopiranosil)-3,4-di-O-(2,3-dimetoxibutano-2,3-diil)- α -D-manopiranosido de metilo (52)

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.17-6.90 (m, 40 H aromáticos), 6.22-6.05 (m, 4H), 5.93 (m, 2H),

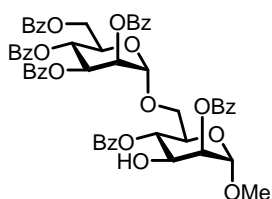


5.49 (m, 2H), 4.93-3.97 (m, 12H), 3.46 (s, 6H, 2OCH₃), 3.24 (s, 3H, 2OCH₃), 1.30 (s, 3H, CH₃), 1.23 (s, 3H, CH₃); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 166.7, 166.6, 166.0, 165.7, 165.6, 165.4, 165.1, 133.7, 133.6, 133.5, 133.0, 132.8, 130.5, 130.4, 130.3, 130.2, 130.1, 129.7, 129.6, 129.5, 128.9, 128.8, 128.7, 128.6, 128.3,

128.2, 128.1, 128.0, 100.8, 100.6, 100.2, 99.8, 98.3, 71.5, 71.4, 70.7, 70.6, 70.0, 69.7, 69.3, 69.2, 67.9, 67.2, 66.1, 63.5, 63.4, 60.8, 55.2, 48.6, 48.5, 18.0, 17.8; API-ES modo positivo: 1465.8 (M+H)⁺. Análisis calculado para $C_{81}H_{76}O_{26}$ (1464.46) C, 71.87; H, 6.85; encontrado C, 71.75; H, 6.77.

Glicosidación del diol 47 con 8: En dos experimentos diferentes, el ortobenzoato **8** (92 mg, 0.15 mmol) fue tratado con el diol **47** (60 mg, 0.15 mmol) a -30 °C ó -50 °C. Tras hacer la elaboración de la reacción y columna de cromatografía (Hex/AcOEt 7:3), se llegó al disacárido **53**⁷⁰ (72 mg, 49% y 74 mg, 50%) respectivamente

2,4-Di-O-Benzoil-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzoil- α -D-manopiranosil)- α -D-manopiranosido de metilo (53)



¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.02-7.15 (m, 30 H aromáticos), 6.01 (t, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.92 (dd, *J* = 10.1, 2.1 Hz, 1H), 5.70 (dd, *J* = 3.11, 1.86 Hz, 1H), 5.69 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.41 (dd, *J* = 3.5, 1.6 Hz, 1H), 5.07

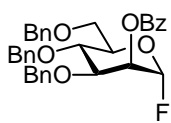
(d, $J = 1.7$ Hz, 1H, $H_{anomérico}$), 4.91 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, $H_{anomérico}$), 4.37-4.00 (m, 6H), 3.70 (dd, $J = 10.7$, 1.7 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H, OCH₃) ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 164.7, 164.1, 163.9, 163.4, 163.2 (x2), 131.7, 131.5, 131.4, 131.1, 131.0, 128.0, 127.8, 127.7, 127.2, 127.1, 127.0, 126.7, 126.5, 126.4, 126.3, 96.7 ($C_{anomérico}$), 95.5 ($C_{anomérico}$), 70.8, 68.2, 68.1, 67.9, 66.9, 66.8, 67.2, 64.5 (x2), 60.3, 53.5; API-ES modo positivo: 981.5 (M + H)⁺, 1003.3 (M+Na)⁺. Análisis calculado para C₅₅H₄₈O₁₇ (980.97): C, 67.34; H, 4.93; encontrado C, 67.15; H, 4.81.

5.4.2 Compuestos del Capítulo 2

Preparación de productos de partida

Los 1,2-ortoésteres de pentenilo y los ortoésteres de metilo descritos en este capítulo fueron preparados siguiendo los procedimientos descritos en la bibliografía.^{116,147b,215} En el caso de ortoésteres de metilo, se empleó alternativamente el método general de formación de ortoésteres con bicarbonato sódico anhidro.¹⁴³ Análogamente, los derivados **101**, **104** y **106** fueron preparados de acuerdo a los métodos descritos en la literatura.^{135,209} El intercambio de grupos protectores entre los grupos hidroxilos en los productos descritos, se llevó a cabo siguiendo procedimientos habituales.⁴¹

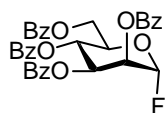
Fluoruro de 3,4,6-Tri-O-bencil-2-O-benzoil- α -D-manopiranos (64)



Si siguiendo el procedimiento general de formación de fluoruros de glicosilo, una solución de HF-Piridina (3.34 mmol, 0.48 mL) en CH₂Cl₂, fue tratada con el ortoéster **55** (104 mg, 0.17 mmol) para obtener un residuo que se purificó por cromatografía flash (Hex/AcOEt 9.1), y que condujo al compuesto **64** (33 mg, 80%). Del mismo modo, empleando el ortoéster **12** (50 mg, 0.09 mmoles) se obtuvo el fluoruro **64** (21 mg, cuantitativo). $[\alpha]_D^{25} = +28.7^\circ$ (c 1.5, CHCl₃); ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.65 (dd, 1H, $J = 1.6$, 50.2 Hz), 3.76-3.58 (m, 6H), 3.51 (s, 3H, OMe), 3.50 (s, 3H, OMe), 3.49 (s, 3H, OMe), 3.39 (s, 3H, OMe); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 105.5 (d, $J = 220.8$ Hz), 80.4 (d, $J = 2.0$ Hz), 75.8 (d, $J =$

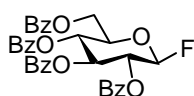
34.6 Hz), 75.4, 73.6 (d, $J = 2.5\text{Hz}$), 60.6, 59.5, 59.2, 58.0; API-ES modo positivo: 477.3 (2M+H)⁺, 261.1 (M+Na)⁺. Análisis calculado para C₁₀H₁₉O₅F (238.12): C, 50.41; H, 8.04. Encontrado: C, 50.17; H, 7.96.

Fluoruro de 2,3,4,6-Tetra-*O*-benzoil- α -D-manopiranososa (**65**)³²⁹



Seguendo el procedimiento general de formación de fluoruros de glicosilo, una solución de HF-piridina (1.5 mmol, 0.22 mL), fue tratada con el ortoéster **10** (50 mg, 0.07 mmol), y tras purificación por cromatografía flash (Hex/AcOEt 8.2) se llegó al compuesto **65** (41 mg, 93%). De la misma forma, partiendo del ortoéster **8** (50 mg, 0.08 mmoles), ó del ortoéster **9** (52 mg, 0.08 mmol), sometido a las mismas condiciones de reacción, se llegó al fluoruro **65** con rendimientos del 98% y 84% respectivamente. $[\alpha]_D^{25} = -29.7^\circ$ (c 1.6, CHCl₃); ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.14-7.26 (m, 20H), 6.22 (t, $J = 10.1\text{ Hz}$, 1H), 5.96-5.86 (m, 2H), 5.86 (dd, $J = 48.7, 1.8\text{ Hz}$, 1H), 4.79 (dd, $J = 12.3, 2.2\text{ Hz}$, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.49 (dd, $J = 12.3, 3.8\text{ Hz}$, 1H); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 166.0, 165.3, 165.2, 165.0, 133.7, 133.6, 133.3, 133.1, 129.9 (x2), 129.8 (x3), 129.7 (x3), 129.6 (x2), 129.5, 128.7, 128.6 (x2), 128.5, 128.4, 128.3 (x2), 104.9 (d, $J = 224.5\text{ Hz}$), 71.1, 69.1, 68.5, (d, $J = 39.6\text{ Hz}$), 65.7, 62.0.; ¹⁹F-RMN (376 MHz, CDCl₃): δ -138.6 (d, $J = 48.7\text{ Hz}$).; API-ES modo positivo: 622.1 (M+Na)⁺. Análisis calculado para C₃₄H₂₇O₉F (598.57): C, 68.22; H, 4.55. Encontrado: C, 68.34; H, 4.53.

Fluoruro de 2,3,4,6-tetra-*O*-benzoil- β -D-glucopiranososa (**66**)^{219b}

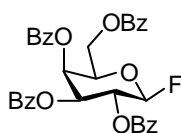


Seguendo el procedimiento general de preparación de fluoruros de glicosilo, una solución de HF-piridina (15 mmol, 1.30 ml) fue tratada con el ortoéster **60** (250 mg, 0.37 mmol), para obtener un residuo tal, que tras cromatografía flash (Hex/AcOEt 9:1), condujo al compuesto **66** (212 mg, 94%). $[\alpha]_D^{25} = +43.4^\circ$ (c 0.9, CHCl₃); ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.10-7.91 (m, 8H), 7.56-7.25 (m, 12H), 5.97-5.87 (m, 2H), 5.75 (dd, $J = 56.5, 5.6\text{ Hz}$, 1H, H-1), 5.71-5.63 (m, 1H), 4.78 (dd, $J = 11.9, 5.0\text{ Hz}$, 1H), 4.59 (dd, $J = 11.9\text{ Hz}$, 1H), 4.42 (m, 1H); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 165.9, 165.4, 164.9, 164.8, 133.6, 133.5, 133.4, 133.1, 129.9, 129.8, 129.7, 129.3, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 106.4 (d, $J = 219.3\text{ Hz}$, C-1); API-ES

³²⁹ Miethchen R., Kolp G., *J. Fluorine Chem.* **1993**, 60, 49

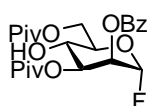
modo positivo: 622.1 (M+Na)⁺. Análisis calculado para C₃₄H₂₇O₉F (598.57): C, 68.22; H, 4.55. Encontrado: C, 68.17; H, 4.41

Fluoruro de 2,3,4,6-tetra-O-benzoil-β-D-galactopiranos (67)³³⁰



Siguiendo el procedimiento general de preparación de fluoruros de glicosilo, una solución de HF-piridina (12 mmol, 1.10 mL) fue tratada con el ortoéster **63** (200 mg, 0.30 mmol), para llegar a un residuo, que tras cromatografía flash (Hex/AcOEt 9:1) condujo al compuesto **67** (165 mg, 92%): m. p = 68-70 °C; [α]_D²⁵ = + 110.2° (c 0.6, CHCl₃); ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.10-7.24 (m, 20H), 6.05 (m, 1H, H-4), 5.91 (ddd, J = 11.8, 10.1, 6.7 Hz, 1H, H-2), 5.67 (dd, J = 10.1, 3.3 Hz, 1H, H-3), 5.65 (dd, J = 51.9, 6.7 Hz, 1H, H-1), 4.73 (dd, J = 13.4, 8.7 Hz, 1H, H-6), 4.56-4.50 (m, 2H, H-5, H-6); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 165.9, 165.4, 165.3, 165.1, 133.7, 133.5, 133.4, 133.3, 129.9 (x2), 129.8 (x2), 129.7 (x4), 129.2, 128.7, 128.6 (x2), 128.5 (x3), 128.4 (x3), 128.3 (x2), 107.3 (d, J = 219.0 Hz), 71.8 (d, J = 3.8 Hz), 70.6 (d, J = 10.5 Hz), 69.8 (d, J = 26.1 Hz), 67.3, 62.0.; API-ES modo positivo: 622.1 (M+Na)⁺. Análisis calculado para C₃₄H₂₇O₉F (598.57): C, 68.22; H, 4.55. Encontrado: C, 68.17; H, 4.41.

Fluoruro de 2-O-Benzoyl-3,6-Di-O-pivaloyl-α-D-manopiranos (68)

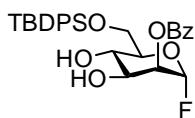


Siguiendo el procedimiento general de preparación de fluoruros de glicosilo, una solución de HF-piridina (1.84 mmol, 0.27 mL), fue tratada con el ortoéster **56** (48 mg, 0.09 mmol), para obtener un residuo, que tras cromatografía flash (Hex/AcOEt 8:2) condujo al compuesto **68** (39 mg, 93%): [α]_D²⁵ = -27.9° (c 0.3, CHCl₃); ¹H-RMN (300 MHz) δ 8.03-8.00 (m, 2H), 7.61-7.59 (m, 1H), 7.47-7.42 (m, 2H), 5.68 (dd, J = 48.7, 1.7 Hz, 1H, H-1), 5.65 (d, J = 3.3, 1.9 Hz, 1H), 5.29 (ddd, J = 9.4, 3.3, 1.7 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 12.4, 3.1 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 12.4 Hz, 1.9 Hz, 1H), 4.10-3.99 (m, 2H), 1.27 (s, 9H), 1.12 (s, 9H); ¹³C-RMN (75 MHz) δ 179.2, 178.2, 165.0, 133.7, 129.7 (x2), 128.9, 128.5 (x2), 105.1 (d, J = 42.3 Hz, C-1), 73.4, 70.7, 68.2 (d, J = 42.3 Hz), 65.2, 62.2, 39.0, 38.9, 27.2 (x3), 26.9 (x3); ¹⁹F-RMN (376

³³⁰ a) Burkart, M. D.; Zhang Z.; Hung, S.-Ch.; Wong, Ch.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11743-11746 b) Thiem, J.; Wiesner, M. *Carbohydr. Res.* **1993**, *249*, 197-205

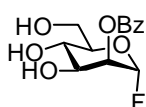
MHz) δ -138.0 (d, J = 48.8 Hz), API-ES modo positivo: 455.3 (M+H)⁺. Análisis calculado para C₂₃H₃₁O₈F (454.49): C, 60.78; H, 6.88. Encontrado: C, 60.66; H, 6.63.

Fluoruro de 6-*O*-*tert*-butildifenilsilil-2-*O*-Benzoil- α -D-manopiranosas (69)



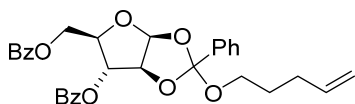
Siguiendo el procedimiento de preparación de fluoruros de glicosilo, una solución de HF-piridina (12.4 mmol, 1.8 mL) fue tratada con el ortoéster **57** (180 mg, 0.31 mmol), para obtener un residuo, el cual tras su elaboración con AcOEt, y correspondiente cromatografía flash (Hex/AcOEt 6:4) condujo al compuesto **69** (143 mg, 88%). $[\alpha]_D^{25} = +7.5^\circ$ (c 1.0, CHCl₃); ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.07-7.36 (m, 15H), 5.72 (dd, J = 49.0, 1.4 Hz, 1H, H-1), 5.51 (dd, J = 3.2, 1.4 Hz, 1H, H-2), 4.31 (t, J = 9.6 Hz, 1H, H-4), 4.18-4.13 (m, 1H, H-5), 4.07 (dd, J = 11.3, 3.2 Hz, 1H, H-6), 3.95 (dd, J = 11.2, 3.2 Hz, 1H, H-6'), 3.85 (td, J = 9.6, 3.2 Hz, 1H, H-3); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 165.9, 135.6 (x2), 135.5 (x2), 133.5, 133.0, 132.7, 129.9 (x2), 129.8, 129.7, 128.9, 128.4 (x2), 127.8 (x2), 127.6 (x2), 105.4 (d, J = 221.0 Hz), 74.1, 70.4 (d, J = 40.5 Hz), 69.6, 67.5, 62.8, 26.7, 19.3; API-ES modo positivo: 547.9 (M+Na)⁺; Análisis calculado para C₂₉H₃₃O₆FSi (524.6): C, 66.39; H, 4.55. Encontrado: C, 66.19; H, 4.47.

Fluoruro de 2-*O*-Benzoil- α -D-manopiranosas (70)



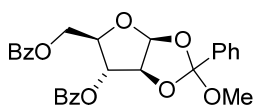
Siguiendo el procedimiento general para la preparación de fluoruros de glicosilo, una disolución de HF-piridina (2.4 mL, 23.2 mmol) fue tratada con el ortoéster **54** (200 mg, 0.56 mmol). El crudo de reacción fue elaborado y purificado por cromatografía flash (Hex/AcOEt 3:7), obteniéndose el compuesto **70** (135 mg, 88%). $[\alpha]_D^{25} = -16.7^\circ$ (c 0.7, CHCl₃); ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.96-7.93 (m, 2H), 7.50-7.31 (m, 3H), 5.59 (d, J = 49.0 Hz, 1H, H-1), 5.37 (m, 1H, H-2), 4.05-4.02 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 3.72-3.70 (m, 1H); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 165.9, 133.6, 129.8 (x2), 128.8, 128.4 (x2), 105.2 (d, J = 220.8 Hz), 74.4, 70.5 (d, J = 39.7 Hz), 69.1, 66.8, 61.2; API-ES modo positivo: 319.2 (M+Na)⁺. Análisis calculado para C₁₃H₁₅O₆F (286.08): C, 54.55; H, 5.28. Encontrado: C, 54.71; H, 5.03.

3,5-di-O-benzoil-1,2-O-[1-(4-penteniloxi)benciliden]- β -D-arabinofuranosa (**75**)²¹⁵



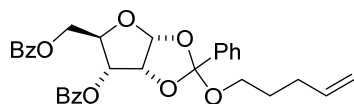
Este producto fue preparado de acuerdo con el procedimiento general para la formación de ortoésteres, a partir del derivado bromado **74** (5 g, 9.5 mmol), 4-pentenol (1.63 g, 19 mmol), 2-6 lutidina (2.2 g, 21 mmoles), y Bu₄NI (2 g, 5.4 mmoles). Tras elaboración y purificación cromatográfica (Hex/AcOE 6:1, conteniendo un 1% de Et₃N) se obtuvo el ortoéster **75** (3.0 g, 60%). $[\alpha]_D^{25} = -21.3^\circ$ (c 1.0, CHCl₃); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 8.06-8.02 (m, 3H), 7.69-7.39 (m, 12H), 6.34 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, H-1), 5.76 (m, 1H, H_d), 5.53 (m, 1H, H-3), 5.10 (d, $J = 4.2$, 1H, H-2), 5.02-4.92 (m, 2H, 2H_e), 4.63 (m, 1H, H-4), 4.26 (m, 1H, 2H-5), 3.34 (m, 2H, 2H_a), 2.09 (m, 2H, 2H_c), 1.63 (m, 2H, 2H_b); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃), δ 166.1, 165.5, 138.2 (C_d), 136.7, 135.9, 133.9, 133.3, 130.0 (x2), 130.0 (x2), 129.9, 129.2, 128.8 (x2), 128.6 (x2), 126.5, 120.4 (C-7), 115.2 (C_e), 106.7 (C-1), 85.1, 84.4, 77.0, 64.1, 63.3, 30.4, 28.8, 24.7. MS (API-ES modo positivo): 555.3 [M+Na]⁺

3,5-di-O-benzoil-1,2-O-[1-(metoxi)benciliden]- β -D-arabinofuranosa (**76**)



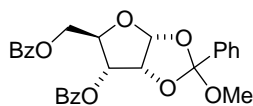
Este producto fue preparado de acuerdo al procedimiento general para la formación de ortoésteres, a partir del derivado bromado **74** (5 g, 9.5mmol), MeOH (0.75 ml, 19 mmol), 2-6 lutidina (2.2 g, 21 moles), y Bu₄NI (2 g, 5.4 mmoles). Tras elaboración y purificación cromatográfica (Hex/AcOE 85:15, conteniendo un 1% de Et₃N) se obtuvo el ortoéster **76** (2.40 g, 53%). $[\alpha]_D^{25} = -27.4^\circ$ (c 1.0, CHCl₃); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.89-7.85 (m, 3H), 7.53-7.21 (m, 12H), 6.21 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, H-1), 5.38 (m, 1H, H-3), 4.96 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, H-2), 4.48 (m, 1H, H-4), 4.30 (dd, $J = 9.2, 4.6$ Hz, 1H, H-5a), 4.24 (dd, $J = 9.2, 5.1$ Hz, 1H, H-5b), 3.04 (s, 3H, OMe); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 166.1, 165.5, 135.6, 134.0, 133.3, 130.1, 130.0 (x2), 130.0, 129.2, 128.8 (x2), 128.6 (x2), 128.5, 126.6 (x2), 123.8 (x2), 120.4 (C-7), 106.7 (C-1), 85.2, 84.3, 78.0, 64.1, 51.3.; MS (API-ES modo positivo): 499.2 [M+Na]⁺

3,5-di-O-benzoil-1,2-O-[1-(4-penteniloxi)benciliden]- α -D-ribofuranosa (80)



Este producto fue preparado de acuerdo con el procedimiento general para la formación de ortoésteres, a partir del derivado bromado **79** (5 g, 9.5 mmol), 4-pentenol (1.6 g, 19 mmol), 2-6 lutidina (2.2 g, 21 mmoles), y Bu₄NI (2 g, 5.4 mmoles). Tras elaboración y purificación cromatográfica (Hex/AcOE 6:1, conteniendo un 1% de Et₃N) se obtuvo el ortoéster **80** (3.1 g, 61%). $[\alpha]_D^{25} = +125.1^\circ$ (c 1.0, CHCl₃); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.02-7.96 (m, 3H), 7.70-7.30 (m, 12H), 6.20 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H, H-1), 5.76 (m, 1H, H_d), 5.25 (dd, $J = 5.1, 4.2$ Hz, 1H, H-2), 5.03 (m, 1H, H-3), 4.94 (m, 2H, 2H_e), 4.61 (dd, $J = 12.3, 3.3$ Hz, 1H, H-5a), 4.37 (dd, $J = 12.3, 4.7$ Hz, 1H, H-5b), 4.18 (m, 1H, H-4), 3.42 (m, 2H, 2H_a), 2.10 (m, 2H, 2H_c), 1.66 (m, 2H, 2H_b); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 165.5, 165.1, 137.5 (C_d), 137.2, 133.1, 132.7, 129.5 (x2), 129.3 (x2), 129.2 (x2), 128.8, 128.6 (x2), 128.1 (x2), 127.9 (x2), 125.8 (x2), 123.6 (C-7), 114.5 (C_e), 104.2 (C-1), 85.0, 84.3, 77.9, 64.0, 63.6, 30.4, 28.8.; MS (API-ES modo positivo): 555.3 [M+Na]⁺

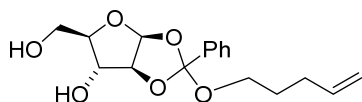
3,5-di-O-benzoil-1,2-O-[1(metoxi)benciliden]- α -D-ribofuranosa (81)³³¹



Este producto fue preparado de acuerdo con el procedimiento general para la obtención de ortoésteres a partir del derivado bromado **79** (5 g, 9.5 mmol), MeOH (0.75 ml, 19 mmol), 2-6 lutidina (2.2 g, 21 mmoles), y Bu₄NI (2 g, 5.4 mmoles). Tras elaboración y purificación cromatográfica (Hex/AcOE 85:15, conteniendo un 1% de Et₃N) se obtuvo el ortoéster **81** (2.94 g, 65%). $[\alpha]_D^{25} = +147.7^\circ$ (c 1.0, CHCl₃); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.00-7.96 (m, 3H), 7.66-7.35 (m, 12H), 6.22 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H, H-1), 5.29 (dd, $J = 5.1, 4.1$ Hz, 1H, H-2), 5.03 (dd, $J = 9.3, 5.1$ Hz, 1H, H-3), 4.60 (dd, $J = 12.3, 3.2$ Hz, 1H, H-5a), 4.36 (dd, $J = 12.3, 4.7$ Hz, 1H, H-5b), 4.13 (ddd, $J = 9.3, 4.7, 3.2$ Hz, 1H, H-4), 3.25 (s, 3H, OMe); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 166.2, 165.7, 137.7, 133.8, 133.4, 130.2 (x2), 129.9 (x2), 129.8, 129.6, 129.2, 128.8 (x2), 128.6 (x2), 128.4 (x2), 126.4 (x2), 124.6 (C-7), 104.8 (C1), 78.4, 76.5, 73.5, 63.0, 50.2.; MS (API-ES modo positivo): 499.2 [M+Na]⁺

³³¹ McAdam, D. P.; Perera A. M. A. y Stick, R. V. *Aust. J. Chem.* **1987**, *40*, 1901-1908

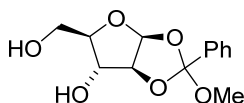
1,2-O-[1-(4-pentenilo)benziliden]-β-D-arabinofuranosa (**82**)²¹⁵



Se preparó según el procedimiento general de desbenzoilación 1 a partir del ortoéster **75** (0.5 g, 0.94 mmol).

La purificación se realizó en equipo automatizado de cromatografía (AcOEt), obteniendo el producto **82** (258 mg, 85%). $[\alpha]_D^{25} = -8.5^\circ$ (c 1.0, CHCl₃); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.58-7.55 (m, 2H), 7.37-7.27 (m, 3H), 6.15 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H, H-1), 5.75 (m, 1H, H_d), 5.00-4.79 (m, 3H, H-2, 2-H_e), 4.10 (m, 2H, H-3, H-4), 3.40-3.30 (m, 4H, H-5a, H-5b, H_a), 2.10 (dd, *J* = 14.5, 6.9 Hz, 2H, 2-H_b), 1.61 (m, 2H, 2H_c); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 138.1 (C_d), 136.6, 129.8, 128.6 (x2), 126.4 (x2), 122.9 (C-7), 115.2 (C_e), 106.1, 89.2, 87.3, 75.3, 63.1, 62.3, 30.4, 28.8; MS (API-ES modo positivo): 345.2 [M+Na]⁺

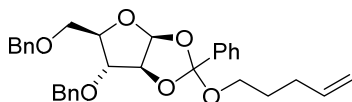
1,2-O-[1-(metoxi)benziliden]-β-D-arabinofuranosa (**83**)



Se preparó siguiendo el procedimiento general de desbenzoilación 1, a partir del ortoéster **76** (0.5 g, 1.05 mmol), de forma que tras purificación por cromatografía flash (AcOEt), se obtuvo **83** (183 mg, 65%). $[\alpha]_D^{25} = -$

12.7° (c 1.0, CHCl₃); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.57-7.54 (m, 2H), 7.38-7.33 (m, 3H), 6.17 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H, H-1), 4.81 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H, H-2), 4.18 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.38 (m, 2H, 2H-5), 3.13 (s, 3H, OMe); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 136.4, 129.7, 128.5 (x2), 126.4 (x2), 120.8 (C-7), 106.1 (C-1), 89.1, 87.7, 75.3, 62.3, 51.0.; MS (API-ES modo positivo): 291.3 [M+Na]⁺

3,5-di-O-bencil-1,2-O-[1-(4-pentenilo)benziliden]-β-D-arabinofuranosa (**84**)²¹⁵

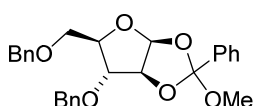


Se preparó según el procedimiento general de bencilación, a partir del ortoéster **82** (146 mg, 0.45 mmoles). Tras purificación

cromatográfica (Hex/AcOEt 85:15, conteniendo un 1% de Et₃N) se obtuvo **84** (177 mg, 80%). $[\alpha]_D^{25} = -27.0^\circ$ (c 1.0, CHCl₃); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.58-7.55 (m, 2H), 7.37-7.27 (m, 11H), 7.17-7.13 (m, 2H), 6.20 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H, H-1), 5.77 (m, 1H, H_d), 5.02-4.93 (m, 3H, H-2, 2H_e), 4.58 (m, 2H, 2-OCH₂Ph), 4.35 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, -OCH₂Ph), 4.22 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, -OCH₂Ph), 3.40-3.16 (m, 4H, 2H-5, 2H_a), 2.1 (m, 2H, 2H_b), 1.63 (m, 2H, 2H_c); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ

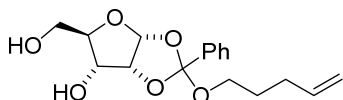
138.3, 138.2, 137.4, 137.0, 129.5, 128.8 (x2), 128.7 (x2), 128.6, 128.4 (x2), 128.2 (x2), 128.1 (x2), 127.9, 127.9, 126.6, 123.0 (C-7), 115.2 (C_e), 106.5 (C-1), 85.4, 85.0, 83.0, 73.4, 71.8, 70.2, 63.0, 30.5, 28.9.; MS (API-ES modo positivo): 525.5 [M+Na]⁺

3,5-di-O-bencil-1,2-O-[-1(metoxi)benciliden]-β-D-arabinofuranosa (85)



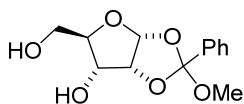
Se preparó según el procedimiento general de bencilación, a partir del ortoéster **83** (100 mg, 0.37 mmoles). Tras purificación en equipo automatizado de cromatografía, manteniendo un flujo constante de 5 ml/min, (Hex/AcOEt 85:15, conteniendo un 1% de Et₃N) se obtuvo **85** (94 mg, 56%). $[\alpha]_D^{25} = -19.5^\circ$ (c 1.0, CHCl₃); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.46 (m, 2H), 7.29-7.17 (m, 11H), 7.08-7.05 (m, 2H), 6.12 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H, H-1), 4.86 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H, H-2), 4.51 (m, 2H, 2-OCH₂Ph), 4.25 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, -OCH₂Ph), 4.29-4.24 (m, 1H), 4.13 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, -OCH₂Ph), 3.92 (m, 1H), 3.21 (dd, *J* = 9.9, 6.4 Hz, 1H, H-5a), 3.12-3.06 (m, 1H, H-5b), 3.10 (s, 3H, OMe); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 138.1, 137.3, 136.7, 129.5 (x2), 128.8 (x2), 128.6 (x2), 128.4 (x2), 128.2, 128.1 (x2), 127.9 (x2), 126.5 (x2), 123.4, 106.4, 85.5, 84.9, 82.3, 73.4, 71.8, 70.1, 51.0.; MS (API-ES modo positivo): 471.5 [M+Na]⁺

1,2-O-[1-(4-penteniloxi)benciliden]-α-D-ribofuranosa (86)



Se preparó según el procedimiento general de desbenzoilación 1 a partir del ortoéster **80** (0.5 g, 0.94 mmol), y tras cromatografía flash (AcOEt), se obtuvo el diol **86** (260 mg, 86%). $[\alpha]_D^{25} = +31.7^\circ$ (c 1.0, CHCl₃); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.60-7.55 (m, 2H), 7.31-7.29 (m, 3H), 5.95 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H, H-1), 5.70 (m, 1H, H_d), 4.90 (m, 2H, H_e), 4.71 (m, 1H, H-2), 3.93 (m, 1H, H-3), 3.74 (dd, *J* = 12.5, 3.4 Hz, 1H, H-5a), 3.53 (dd, *J* = 12.5, 3.4 Hz, 1H, H-5b), 3.43 (m, 1H, H-4), 3.34 (m, 2H, 2H_a), 2.01 (m, 2H, 2H_b), 1.59 (m, 2H, 2H_c); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 138.4 (C_d), 137.2, 129.9, 128.8 (x2), 126.4 (x2), 124.0 (C-7), 115.4 (C_e), 104.5 (C-1), 81.4, 80.0, 71.3, 63.1, 60.8, 53.9, 30.7, 29.0; MS (API-ES modo positivo): 345.2 [M+Na]⁺

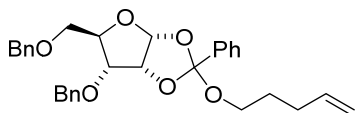
1,2-O-[1-(metoxi)benciliden]- α -D-ribofuranosa (**87**)



Se preparó según el procedimiento general de desbenzoilación 1 a partir del ortoéster **81** (0.5 g, 1.05 mmol), y tras cromatografía flash (AcOEt), se obtuvo el diol **87** (212 mg, 75%). $[\alpha]_D^{25} = +37.9^\circ$ (c 1.0, CHCl₃); ¹H RMN

(300 MHz, CDCl₃): δ 7.66-7.62 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 3H), 6.02 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, H-1), 4.78 (m, 1H, H-2), 3.99 (dd, $J = 9.0, 5.2$ Hz, 1H, H-3), 3.78 (dd, $J = 12.5, 2.5$ Hz, 1H, H-5a), 3.58 (dd, $J = 12.5, 3.6$ Hz, 1H, H-5b), 3.49 (m, 1H, H-4), 3.23 (s, 3H, OMe); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 136.5, 129.8, 128.7 (x2), 126.2 (x2), 124.0 (C-7), 104.3 (C-1), 81.0, 80.0, 71.0, 60.4, 50.9 ppm. MS (API-ES modo positivo): 291.3 [M+Na]⁺

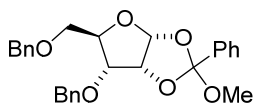
3,5-di-O-bencil-1,2-O-[1-(4-penteniloxi)benciliden]- α -D-ribofuranosa (**88**)



Se preparó según el procedimiento general de bencilación, a partir del ortoéster **86** (162 mg, 0.50 mmoles). Tras purificación por cromatografía flash (Hex/AcOEt 85:15 conteniendo un 1%

de Et₃N) se aisló **88** (163 mg, 65 %). $[\alpha]_D^{25} = +107.4^\circ$ (c 1.0, CHCl₃); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.73-7.70 (m, 3H), 7.37-7.25 (m, 12H), 6.06 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, H-1), 5.80 (m, 1H, H_d), 5.05-4.95 (m, 2H, 2H_e), 4.84-4.75 (m, 1H, H-2), 4.60-4.44 (m, 4H, 2-OCH₂Ph), 3.94 (dd, $J = 9.1, 4.5$ Hz, 1H, H-3), 3.86 (m, 1H, H-4), 3.70 (dd, $J = 11.4, 1.9$ Hz, 1H, H-5a), 3.52 (dd, $J = 11.3, 3.4$ Hz, 1H, H-5b), 3.41 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, 2H_a), 2.10 (m, 2H, 2H_c), 1.68 (m, 2H, 2H_b); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 138.4, 138.2, 137.9, 137.3, 129.4, 128.8, 128.7 (x2), 128.6 (x2), 128.4 (x2), 128.3 (x2), 128.0 (x2), 127.9, 126.6 (x2), 123.9 (C-7), 115.2 (C_e), 104.8 (C-1), 78.6, 78.0, 77.0, 73.7, 72.5, 67.7, 62.8, 30.5, 29.0.; MS (API-ES modo positivo): 525.5 [M+Na]⁺

3,5-di-O-bencil-1,2-O-[1-(metoxi)benciliden]- α -D-ribofuranosa (**89**)

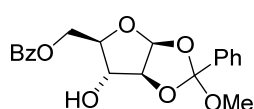


Se preparó según el procedimiento general de bencilación, a partir del ortoéster **87** (195 mg, 0.73 mmoles). Tras purificación por cromatografía flash (Hex/AcOEt 85:15 conteniendo un 1% de Et₃N) se obtuvo **89** (278

mg, 85%). $[\alpha]_D^{25} = +31.7^\circ$ (c 1.0, CHCl₃); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.74-7.71 (m, 3H), 7.38-

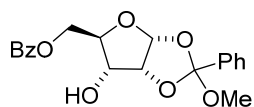
7.27 (m, 12H), 6.10 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H, H-1), 4.85 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H, H-2), 4.81-4.44 (m, 4H, 2-OCH₂Ph), 3.94 (dd, $J = 9.1, 4.5$ Hz, 1H, H-3), 3.86-3.81 (m, 1H, H-4), 3.69 (dd, $J = 11.4, 1.9$ Hz, 1H, H-5a), 3.52 (dd, $J = 11.4, 3.7$ Hz, 1H, H-5b), 3.26 (s, 3H, OMe); ¹³C RMN (75 MHz CDCl₃) δ 138.3, 137.9, 137.3, 129.5, 128.8 (x2), 128.7 (x2), 128.5 (x2), 128.3 (x2), 128.1 (x2), 128.0, 126.6 (x2), 124.4, 120.5 (C-7), 104.8 (C-1), 78.7, 78.2, 77.6, 73.7, 72.5, 67.8, 50.7.; MS (API-ES modo positivo): 417.3 [M+Na]⁺

5-O-benzoil-1,2-O-[1-(metoxi)benciliden)]- β -D-arabinofuranosa (90)



Se preparó según el procedimiento general de desbenzoilación 1, a partir del ortoéster **76** (0.5 g, 1.05 mmoles) con MeOH (25 ml), y Et₃N (6 ml) En este caso particular, acortando el tiempo de reacción a 4 h, en lugar de 24 h como se describe en el procedimiento general, se llegó al producto monobenzoilado. Se purificó el residuo en equipo automatizado de cromatografía flash, manteniendo un flujo constante de 5 ml/min, (Hex/AcOEt 7:3 conteniendo un 1% de Et₃N), obteniéndose finalmente **90** (246 mg, 63%). $[\alpha]_D^{25} = +12.2^\circ$ (c 0.9, CHCl₃); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.98-7.88 (m, 2H), 7.56-7.26 (m, 8H), 6.17 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, H-1), 4.81 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, H-2), 4.27 (m, 2H, H-3, H-4), 4.08 (m, 2H, H-5a, H-5b), 3.10 (s, 3H, OMe); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 163.6, 136.0, 133.4, 130.0 (x2), 129.8 (x2), 128.6 (x4), 126.5 (x2), 118.4 (C-7), 106.3 (C-1), 87.3, 86.1, 76.2, 64.4, 51.1. MS (API-ES modo positivo): 395.2 [M+Na]⁺

5-O-benzoil-1,2-O-[1-(metoxi)benciliden)]- α -D-ribofuranosa (91)



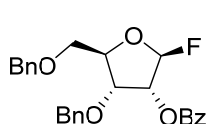
Se preparó según el procedimiento general de desbenzoilación 1, a partir del ortoéster **81** (0.5 g, 1.04mmoles), que se disuelve en MeOH (25 ml), y se añade Et₃N (6 ml). La reacción se paró después de 4 h, y se purificó mediante cromatografía flash (Hex/AcOEt 7:3, conteniendo un 1% de Et₃N), obteniéndose finalmente **91** (275 mg, 71%). $[\alpha]_D^{25} = +147.7^\circ$ (c 1.0, CHCl₃); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.1-8.0 (m, 2H), 7.7-7.4 (m, 8H), 6.10 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H, H-1), 4.90 (m, 1H, H-2), 4.61 (dd, $J = 12.4, 2.4$ Hz, 1H, H-5a), 4.37 (dd, $J = 12.4, 5.1$ Hz, 1H, H-5b), 4.00 (m, 1H, H-3), 3.74 (ddd, $J = 9.1, 5.1, 2.4$ Hz, 1H, H-4), 3.27 (s, 3H, OMe); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 166.6, 136.5, 133.5, 130.0 (x2),

129.9, 129.8, 128.7 (x2), 128.6 (x2), 126.2 (x2), 124.1 (C-7), 104.3 (C-1), 79.5, 79.0, 72.3, 63.0, 50.8.; MS (API-ES modo positivo): 395.2 [M+Na]⁺

Fluoruro de 3,5-di-O-bencil-2-O-benzoil-β-D-ribofuranosa (92), y 3,5-di-O-bencil-2-O-benzoil-β-D-ribofuranósido de metilo (93)²¹⁸

A una solución del 1,2-ortoéster **89** (80 mg, 0.18 mmol) en CH₂Cl₂ seco (3 mL), a -40 °C, y bajo atmosfera de argón, fue añadida una solución de HF-piridina (10.27 mL, 1.78 mmol,) en CH₂Cl₂ seco (2 mL). Tras elaboración de la reacción, el residuo final fue purificado por cromatografía flash, (Hex/AcOEt 8:2), para obtener el fluoruro **92** (33 mg, 42%, junto con el glicósido de metilo **93** (19 mg, 24%). Alternativamente, siguiendo el método general de preparación de fluoruros de glicosilo, se llevó a cabo la reacción con 40 equivalentes de HF-Piridina (6.0 mmoles, 0.9 ml), y el ortoéster de metilo **89** (70 mg, 0.16 mmoles). Se purificó el residuo final por cromatografía flash (Hex/AcOEt 9:1) obteniéndose **92** (72 mg, rendimiento cuantitativo). Igualmente, empleando 40 equivalentes de HF-Piridina (1.98 mmoles, 0.30 ml) y el ortoéster de pentenilo **88** (25 mg, 0.05 mmoles), se aisló **92** (18 mg, 82%).

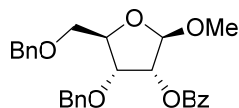
Datos para **92**: [α]_D²⁵ = +44.2° (c 1.0, CHCl₃); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.10-8.07 (m, 3H),



7.61-7.23 (m, 12H), 5.85 (d, *J* = 61.9 Hz, 1H, H-1), 5.60 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H, H-2), 4.63 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, -OCH₂Ph), 4.60 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, -OCH₂Ph), 4.55 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, -OCH₂Ph), 4.45 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, -OCH₂Ph),

4.48-4.40 (m, 1H), 4.35-4.30 (m, 1H), 3.74 (dd, *J* = 11.0, 3.2 Hz, 1H, H-5a), 3.60 (dd, *J* = 11.0, 5.4 Hz, 1H, H-5b); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 165.5, 134.0, 133.9, 133.5 (x2), 130.1 (x2), 130.0 (x4), 128.8 (x2), 128.7 (x2), 128.6 (x2), 112.6 (d, *J* = 225.2 Hz, C-1), 82.8 (d, *J* = 2.3 Hz, C-3), 75.1, 74.6, 71.2, 64.2, 29.9.; MS (API-ES modo positivo): 459.2 [M+Na]⁺

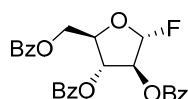
Datos para **93**: [α]_D²⁵ = +32.0 (c 0.2, CHCl₃); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.10-8.07 (m, 3H),



7.61-7.23 (m, 12H), 5.45 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.63 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.61 (ddd, *J* = 16.6, 10.5,

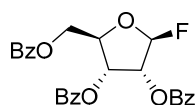
4.6 Hz, 2H), 3.38 (s, 3 H, OMe); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 165.6, 138.2, 137.4, 133.3, 129.9 (x2), 129.6, 128.4 (x2), 128.3 (x4), 128.0 (x2), 127.8, 127.6 (x2), 127.5, 106.3, 80.5, 77.9, 74.2, 73.2, 73.0, 71.2, 55.1.; API-ES positivo: 471.5 (M+Na) $^+$.

Fluoruro de Tri-O-benzoil- α -D-arabinofuranosa (**94**)³³²



Este producto se preparó siguiendo el método general de preparación de fluoruros de glicosilo, empleando 20 equivalentes de HF-Piridina (3.0 mmoles, 0.45 ml), y el ortoéster de pentenilo **75** (80 mg, 0.15 mmoles). El residuo final se purificó por cromatografía flash (Hex/AcOEt 8:2), obteniéndose **94** (66 mg, 95%). En un experimento adicional también se pudo preparar este producto a partir del ortoéster de metilo **76** (80 mg, 0.17 mmoles), con 20 equivalentes de HF-Piridina (3.4 mmoles, 0.51 ml), se llegó a **94** (62 mg, 79%). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -53.6$ (c 1.0, CHCl_3); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.03-7.90 (m, 5H), 7.56 7.17 (m, 10H), 5.95 (d, $J = 58.4$ Hz., 1H, H-1), 5.63 (bd, 1H, $J = 6.1$ Hz, H-2), 5.52 (m, 1H, H-3), 4.80-4.74 (m, 2H, H-4, H-5a), 4.62 (dd, 1H, $J = 12.9, 6.5$ Hz, H-5b); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 166.6, 166.1, 165.0, 133.8, 133.7, 133.1, 129.9 (x2), 129.8 (x2), 129.7 (x2), 129.4, 128.6 (x3), 128.5 (x2), 128.4, 128.3 (x2), 112.4 (d, $J = 226.5$ Hz, C-1), 84.4, 80.8 (d, $J = 40.0$ Hz, C-2), 76.5, 63.4.; MS (API-ES modo positivo): 487.3 [M+Na] $^+$

Fluoruro de Tri-O-benzoil- β -D-ribofuranosa (**95**)

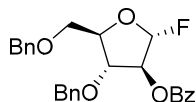


Este producto se obtuvo siguiendo el método general de preparación de fluoruros de glicosilo, a partir del ortoéster de pentenilo **80** (80 mg, 0.15 mmoles), con 20 equivalentes de HF-Piridina (3.0 mmoles, 0.45 ml). Se purificó el residuo final por cromatografía flash (Hex/AcOEt 8:2) obteniéndose **95** (70 mg, rendimiento cuantitativo). Alternativamente a partir del ortoéster de metilo **81** (80 mg, 0.17 mmoles) y 20 equivalentes de HF-Piridina (3.4 mmoles, 0.51 ml), con una elaboración similar al caso anterior se obtuvo también **95** (77 mg, rendimiento cuantitativo). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +105.9^\circ$ (c 1.0,

³³² Hall L.D.; Steiner P. R. *Can. J. Chem.* **1970**, 48, 451-458

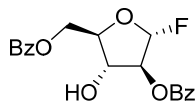
CHCl₃); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.10-7.87 (m, 5H), 7.63-7.31 (m, 10H), 5.98 (d, *J* = 61.0 Hz, 1H, H-1), 5.93-5.86 (m, 2H, H-3, H-2), 4.87 (m, 1H, H-4), 4.78 (dd, *J* = 12.1, 3.8 Hz, 1H, H-5a), 4.59 (dd, *J* = 12.1, 5.0 Hz, 1H, H-5b); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 166.4, 165.5, 165.2, 134.0, 133.9, 133.5, 130.1 (x2), 130.4 (x2), 130.2 (x2), 129.7, 128.9, 128.8 (x3), 128.7 (x2), 128.6 (x2), 112.3 (d, *J* = 226.3 Hz, C-1), 81.1 (d, *J* = 2.7 Hz, C-3), 74.9 (d, *J* = 36.2 Hz, C-2), 71.2, 64.2.; MS (API-ES modo positivo): 487.3 [M+Na]⁺

Fluoruro de 3,5-di-*O*-bencil-2-*O*-benzoil-α-D-arabinofuranosa (96)



Este producto se obtuvo siguiendo el método general de preparación de fluoruros de glicosilo, con 40 equivalentes de HF-Piridina (3.6 mmoles, 0.53 ml), y el ortoéster de metilo **85** (40 mg, 0.09 mmoles). Se purificó el residuo final por cromatografía flash (Hex/AcOEt 8:2) obteniéndose **96** (38 mg, 93%). También, empleando 40 equivalentes de HF-Piridina (2.3 mmoles, 0.34 ml) y el ortoéster de pentenilo **84** (60 mg, 0.12 mmoles), se obtuvo de nuevo el producto **96** (54 mg, 91%). [α]_D²⁵ = +14.4° (*c* 1.0, CHCl₃); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.98-7.95 (m, 3H), 7.64-7.28 (m, 12H), 5.90 (d, *J* = 59.0 Hz, 1H, H-1), 5.54 (dd, *J* = 7.1, 1.1 Hz, 1H, H-2), 4.84 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, -OCH₂Ph), 4.65 (d, 1H, *J* = 12.3 Hz, 1H, -OCH₂Ph), 4.61-4.58 (m, 1H, H-4), 4.12 (dd, *J* = 4.6, 1.1 Hz, 1H, H-3) 3.68 (dd, *J* = 10.8, 4.5 Hz, 1H, H-5a), 3.62 (dd, *J* = 10.8, 6.0 Hz, 1H, H-5b); ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 165.4, 137.9, 137.5, 133.9, 130.1 (x2), 129.2, 128.8 (x2), 128.7 (x2), 128.6 (x2), 128.2 (x3), 128.0, 127.9 (x2), 113.2 (d, *J* = 225.4 Hz, C-1), 85.4, 82.3, 80.7 (d, *J* = 39.2 Hz, C-2), 73.7, 72.6, 69.1.; MS (API-ES modo positivo): 459.2 [M+Na]⁺

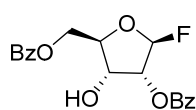
Fluoruro de 2,5-di-*O*-benzoil-α-D-arabinofuranosa (97)



Este producto se preparó siguiendo el método general de preparación de fluoruros de glicosilo, con 20 equivalentes de HF-Piridina (3.06 mmoles, 0.45 ml), y el ortoéster de metilo **90** (34 mg, 0.09 mmoles). Se purificó el residuo final por cromatografía flash, en Hex/AcOEt 8:2, obteniéndose **97** (29 mg, 91 %). [α]_D²⁵ = +52.1° (*c* 0.8, CHCl₃); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.09-8.04 (m, 4H), 7.59-7.41(m, 6H), 6.00 (d, *J* =

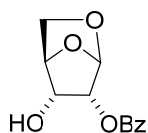
60.0 Hz, 1H, H-1), 5.32 (dd, $J = 10.9, 2.6$ Hz, 1H, H-2), 4.72-4.50 (m, 3H, 2H-5), 4.33 (dd, $J = 5.8, 2.6$ Hz, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 166.8, 166.4, 134.2, 133.5, 130.1 (x2), 130.0 (x2), 129.7, 128.9 (x2), 128.8, 128.6(x2), 113.2 (d, $J = 223.9$ Hz, C-1), 86.1 (d, $J = 39.0$ Hz, C-2), 84.3, 77.0, 63.5, 30.0.; MS (API-ES modo positivo): 383.4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Fluoruro de 2,5-di-O-benzoil- β -D-ribofuranosa (**98**)



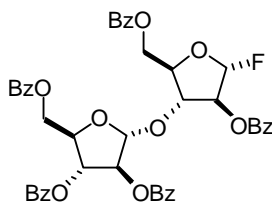
Este producto se preparó siguiendo el método general de preparación de fluoruros de glicosilo con 20 equivalentes de HF-Piridina (1.82 mmoles, 0.27 ml), y el ortoéster de metilo **91** (57 mg, 0.15 mmoles). Se purificó el residuo final por cromatografía flash, en Hex/AcOEt 8:2, obteniéndose **98** (29 mg, 53 %). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +30.4^\circ$ ($c = 0.6$, CHCl_3); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.03-8.00 (m, 2H), 7.65-7.30 (m, 8H), 6.01 (d, $J = 59.7$ Hz, 1H, H-1), 5.32 (dd, $J = 10.9, 2.6$ Hz, 1H, H-2), 4.69 (m, 2H, H-3, H-5a), 4.54 (m, 1H, H-5b), 4.33 (dd, $J = 5.8, 2.6$ Hz, 1H, H-4); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 166.5, 166.2, 132.9, 132.0, 128.9 (x2), 128.7 (x2), 127.7 (x2), 127.4 (x2), 111.9 (d, $J = 223.9$ Hz, C-1), 84.8 (d, $J = 39.0$ Hz, C-2), 82.8, 75.9, 62.2, 28.7. MS (API-ES modo positivo): 383.3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

1,5-anhidro-2-O-Benzoyl- β -D-ribofuranosa (**99**)



Este producto se obtuvo al tratar el diol-ortoéster de metilo **86** (60 mg, 0.22 mmoles), con 40 equivalentes de HF-Piridina (1.31 ml, 8.8 mmoles). Tras la elaboración y purificación de la reacción (AcOEt), se obtuvo **99** (21 mg, 40 %). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -27.9^\circ$ ($c = 1.4$, CHCl_3); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.09-8.04 (m, 2H), 7.63-7.44 (m, 3H), 5.35 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, H-2), 5.13 (s, 1H, H-1), 4.95 (m, 1H, H-4), 4.02 (m, 2H, H-5a, H-3), 3.83 (m, 1H, H-5b), 2.16 (d, 1H, OH) ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 166.2, 133.6, 129.8 (x2), 129.3, 128.5 (x2), 104.5, 82.7, 77.2, 69.7, 66.6. MS (API-ES modo positivo): 473.3 $[2\text{M}+\text{H}]^+$, 495.3 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

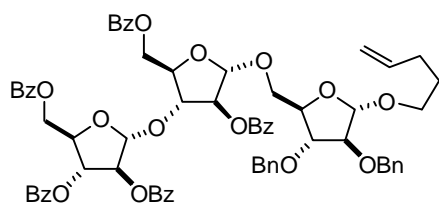
Fluoruro de 2,5-Di-O-Benzoil-3-O-(2,3,5-tri-O-benzoil- α -D-arabinofuranosil)- α -D-arabinofuranosa (100)



Una disolución del ortoéster *n*-pentenilo **75** (100 mg, 0.198 mmol) y el fluoruro **97** (74 mg, 0.20 mmol) en CH₂Cl₂ (4 mL) bajo atmósfera de argón, se enfrió a 0 °C y entonces se añadió NIS (85.5 mg, 0.38 mmol) y Yb(OTf)₃ (58.9 mg, 0.10 mmol). Esta disolución fue agitada durante

una hora y entonces se elaboró la reacción, por lavado con una disolución acuosa de tiosulfato sódico conteniendo bicarbonato sódico. Se separó la fase orgánica, que se secó, filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (Hex/AcOEt 8:2), dando el disacárido **100** (86 mg, 61%): $[\alpha]_D^{25} = -6.3^\circ$ (*c* 1.0, CHCl₃); ¹H-RMN (400 MHz) δ 8.13-7.93 (m, 10H), 7.60-7.21 (m, 15H), 6.00 (d, *J* = 58.1 Hz, 1H, H-1), 5.72 (s, 1H, H-1'), 5.63 (s, 1H, H-2), 5.59 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H-3'), 5.57 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, H-2), 4.78-4.53 (m, 7H); ¹³C-RMN (100 MHz): δ 166.1, 166.0, 165.6, 165.3, 165.2, 133.7, 133.6, 133.5, 133.2, 133.1, 130.0 (x4), 129.9 (x2), 129.8, 129.7 (x2), 129.6 (x2), 129.5, 129.3, 128.9, 128.8, 128.7 (x2), 128.6 (x2), 128.5 (x2), 128.4 (x2), 128.3 (x2), 112.6 (d, *J* = 225.2 Hz), 105.6, 84.2, 82.2, 81.7, 81.3 (d, *J* = 40.2 Hz), 79.9, 77.4, 63.7, 63.0.; API-ES modo positivo: 827.5 (M+Na)⁺. Análisis calculado para C₄₅H₃₇O₁₃F (804.77): C, 67.16; H, 4.63. Encontrado: C, 67.07; H, 4.39.

2,3-di-O-bencil-5-O-[2,5-di-O-benzoil-3-O-(2,3,5-tri-O-benzoil- α -D-arabino-furanosil)- α -D-arabino-furanosil]- α -D-arabinofuranósido de 4-pentenilo (102)

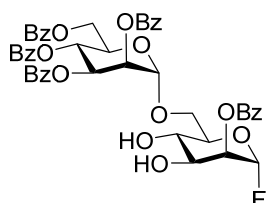


Siguiendo el procedimiento general de glicosidación 1, una disolución del fluoruro **100** (8 mg, 0.01 mmol) y el glicósido de *n*-pentenilo **101** (8 mg, 0.02 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL), bajo atmósfera de argón, se enfrió a -20

°C, y sobre ella se añadió BF₃·Et₂O (7.10⁻³ mmol, 0.9 μ L). Se dejó subir la temperatura de la reacción hasta -10 °C, y entonces se agitó la reacción durante 4 horas más, tras las cuales se procedió a la elaboración de la reacción, diluyendo con CH₂Cl₂ (15 mL), y lavando con disolución saturada de bicarbonato sódico. La fase orgánica fue secada sobre Na₂SO₄, filtrada, y

concentrada a vacío. El residuo fue purificado por cromatografía flash (CH_2Cl_2), para dar el trisacárido **102** (9 mg, 75%). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +22.2^\circ$ (c 0.7, CHCl_3); ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.13-7.93 (m, 10H), 7.60-7.15 (m, 25H_{aromáticos}), 5.75 (m, 1H, H_d), 5.72 (s, 1H, H_{anomérico}), 5.60 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 5.53 (dd, $J = 3.9, 0.7$ Hz, 1H, H_{anomérico}), 5.45 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 5.34 (s, 1H, H_{anomérico}), 4.98 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 4.91 (m, 2H), 4.74-4.42 (m, 11H), 4.21 (dt, $J = 6.6, 4.2$ Hz, 1H), 4.04 (dd, $J = 6.6, 3.4$ Hz, 1H), 3.99 (dd, $J = 3.4, 1.5$ Hz, 1H), 3.90 (dd, $J = 11.2, 4.6$ Hz, 1H), 3.75 (dd, $J = 11.2, 3.9$ Hz, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 2.06 (m, 2H, H_c), 1.60 (m, 2H, H_b); ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 166.1, 166.0, 165.6, 165.3, 165.2, 138.2, 137.9, 137.6, 133.5, 133.4, 133.3, 133.1, 132.9, 130.0, 129.9, 129.8, 129.7, 129.6, 129.5, 129.4, 129.2, 129.1, 128.4 (x2), 128.3 (x2), 128.2, 128.1, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 114.7 (C_e), 106.1 (C_{anomérico}), 106.0 (C_{anomérico}), 105.0 (C_{anomérico}), 88.2, 83.4, 82.0, 81.9, 81.6, 81.1, 80.6, 80.0, 77.7, 77.6, 72.2, 71.9, 66.9, 66.3, 63.7, 63.2, 30.3, 28.7. HRMS: 1205.4127 (M+Na)⁺. Análisis calculado para C₆₉H₆₆O₁₈ (1182.42): C, 70.04; H, 5.62. Encontrado: C, 69.94; H, 5.49.

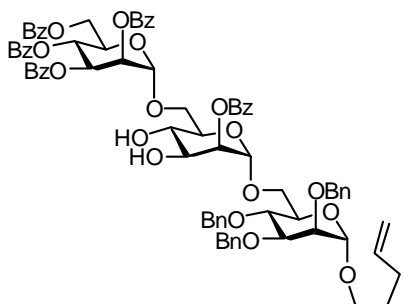
Fluoruro de 2-O-Benzoil-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzoil- α -D-manopiranosil)- α -D-manopiranosido (**103**)



Una disolución del ortoéster *n*-pentenilo **10** (145 mg, 0.22 mmol) y el fluoruro **70** (54 mg, 0.21 mmol) en CH_2Cl_2 (4 mL), bajo argón, y a 0 °C, se trató con NIS (41 mg, 0.180 mmol) y Yb(OTf)₃ (57 mg, 0.09 mmol). La disolución resultante se agitó durante 1 hora, y entonces se añadió una disolución tiosulfato sódico conteniendo bicarbonato. La fase orgánica fue secada sobre sulfato sódico, filtrada y concentrada a vacío. La posterior purificación del residuo obtenido por cromatografía flash, (Hex/AcOEt 40%), nos llevó a la obtención del disacárido **103** (102 mg, 58%): $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -46.6$ (c 1.5, CHCl_3); ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.02-7.18 (m, 25 H_{aromáticos}), 6.07 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H, H-4'), 5.90 (dd, $J = 10.0, 3.2$ Hz, 1H, H-3'), 5.75 (dd, $J = 3.2, 1.8$ Hz, 1H, H-2'), 5.68 (dd, $J = 48.6, 1.5$ Hz, 1H), 5.56 (bs, 1H, H-2), 5.24 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, H-1'), 4.75 (dd, $J = 11.8, 2.3$ Hz, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.50 (dd, $J = 11.8, 4.1$ Hz, 1H), 4.33-4.20 (m, 3H), 4.06 (m, 1H), 3.97 (dd, $J = 11.4, 1.7$ Hz, 1H); ^{13}C -RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 166.3, 166.1, 165.6, 165.5,

165.2, 133.5, 133.4 (x2), 133.2, 133.1, 129.9 (x2), 129.8 (x2), 129.77 (x2), 129.7 (x4), 129.2, 129.0, 128.9, 128.8, 128.7, 128.6 (x2), 128.5 (x2), 128.4 (x4), 128.3 (x2), 105.5 (d, $J = 221.2$ Hz), 98.0, 77.2, 73.6, 70.7, 70.2, 70.1, 70.0, 68.9, 66.9, 66.1. HRMS: 845.2444 ($M+H$)⁺, 1689.4775 ($2M+H$)⁺; Análisis calculado para C₄₇H₄₁FO₁₅ (864.81): C, 65.27; H, 4.78. Encontrado: C, 65.03; H, 4.61.

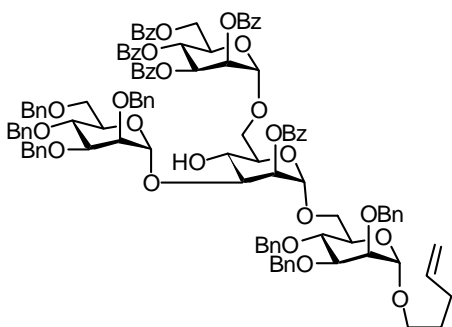
2,3,4-tri-O-bencil-6-O-[2-O-benzoil-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzoil- α -D-manopiranosil)- α -D-manopiranosil- α -D-manopiranosido de 4-pentenilo (105)



Se agitó una mezcla del fluoruro **103** (75 mg, 0.09 mmol), y del glicósido de *n*-pentenilo **104** (41 mg, 0.08 mmol) en CH₂Cl₂ (3 mL). Se añadió Yb(OTf)₃ (49 mg, 0.08 mmol), y se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Entonces la mezcla de reacción fue diluida con CH₂Cl₂ (15 mL), y lavada con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La

fase orgánica fue secada sobre Na₂SO₄, filtrada y concentrada a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash (Hex/AcOEt 6:4), para dar el trisacárido **105** (66 mg, 60%); $[\alpha]_D^{25} = -46.6$ (c 1.5, CHCl₃); ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14-7.23 (m, 40H_{aromáticos}), 6.06 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H, H-4''), 5.89 (dd, $J = 10.0, 3.2$ Hz, 1H, H-3''), 5.76 (dd, $J = 3.2, 1.7$ Hz, 1H, H-2''), 5.70 (m, 1H, H_d), 5.43 (dd, $J = 2.8, 1.7$ Hz, H-2'), 5.14 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, H_{anomérico}), 5.02 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, H_{anomérico}), 4.94-4.86 (m, 2H), 4.74 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, H_{anomérico}), 4.67-4.62 (m, 3H), 4.56-4.54 (m, 3H), 4.50-4.44 (m, 1H), 4.41 (dd, $J = 11.8, 4.0$ Hz, 1H), 4.14-4.01 (m, 3H), 3.94-3.08 (m, 4H), 3.75-3.66 (m, 4H), 3.58 (td, $J = 9.8, 6.6$ Hz, 1H), 2.02-1.95 (m, 2H, H_c), 1.60-1.50 (m, 2H, H_b); ¹³C-RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 166.7, 166.6, 165.8, 165.5, 165.4, 138.7, 138.6, 138.3, 133.6 (x2), 133.5, 133.4, 133.3, 130.3 (x2), 130.2 (x2), 130.1 (x2), 130.0 (x2), 129.9 (x2), 129.7, 129.4, 129.2, 128.9 (x2), 128.8 (x2), 128.7 (x4), 128.6 (x4), 128.5 (x2), 128.1 (x2), 128.0 (x2), 127.9 (x3), 127.8, 115.1 (C_e), 98.6 (C_{anomérico}), 98.1 (C_{anomérico}), 97.9 (C_{anomérico}), 80.5, 77.5, 75.3, 74.9 (x2), 72.8, 72.3, 71.5, 71.4, 71.2, 70.6, 70.4, 69.0, 68.0, 67.3, 67.2, 66.3, 63.2, 30.5, 28.8.; HRMS: 1385.4869 ($M+Na$)⁺. Análisis calculado para C₇₉H₇₈O₂₁ (1362.50): C, 69.59; H, 5.77. Encontrado: C, 5.62; H, 5.49.

2,3,4-tri-*O*-bencil-6-*O*-[2-*O*-benzoil-3-*O*-(2,3,4,6-tetra-*O*-bencil- α -D-manopiranosil)-6-*O*-(2,3,4,6 tetra-*O*-benzoil- α -D-manopiranosil)- α -D-manopiranosil)- α -D-manopiranósido de 4-pentenilo (107**)**



Siguiendo el procedimiento general de glicosidación 1, una disolución del fluoruro **106** (10 mg, 0.02 mmol), y del trisacárido de pentenilo **105** (16 mg, 0.012 mmol) en CH_2Cl_2 (3mL) fue enfriada a 0 °C, y sobre ella se añadió $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (2 μL , 0.02 mmol). Se agitó durante toda una noche, y posteriormente se diluyó con CH_2Cl_2 (15 mL), y se procedió al lavado con solución acuosa saturada de

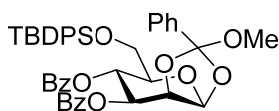
bicarbonato sódico. La fase orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 , filtrada y concentrada a vacío. El residuo fue purificado por cromatografía preparativa en capa fina (Hex/AcOEt 7:3), para dar el tetrasacárido **107** (12 mg, 58%): $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +6.3$ (c 0.4, CHCl_3); ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.05-7.73 (m, 10H), 7.52-7.00 (m, 50H), 6.06 (t, $J = 10.1$ Hz, 1H, H-4''), 5.95 (dd, $J = 10.1$, 3.2 Hz, 1H, H-3'), 5.72 (dd, $J = 3.2$, 1.8 Hz, 1 H, H-2'), 5.69 (m, 1H, H_d), 5.52 (dd, $J = 3.3$, 1.7 Hz, H-2'), 5.39 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, H-1), 5.15 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, H-1'), 4.99 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H, H-1'), 4.92 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.92-4.84 (m, 2H), 4.72 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, H-1''), 4.70 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 4.65 (m, 2H), 4.61 (dd, $J = 12.1$, 2.4 Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.61 (dd, $J = 12.1$, 2.4 Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 4.54 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.42 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 4.38 (dd, $J = 12.6$, 4.2 Hz, 1H), 4.36-4.30 (m, 5H), 4.15 (dd, $J = 9.8$, 3.3 Hz, 1H), 4.06 (dd, $J = 11.2$, 3.7 Hz, 1H), 3.90-3.77 (m, 7H), 3.74-3.67 (m, 4H), 3.62-3.57 (m, 2H), 3.53 (dd, $J = 10.6$, 1.6 Hz, 1H), 3.42 (dd, $J = 10.6$, 5.6 Hz, 1H), 3.27 (td, $J = 9.8$, 6.4 Hz, 1H), 2.00-1.96 (m, 2H, H_c), 1.57-1.51 (m, 2H, H_b); ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 166.2, 165.5 (x2), 165.2, 165.0, 138.6, 138.5, 138.4 (x2), 138.3, 138.2, 138.0, 133.3 (x2), 133.2, 133.1, 133.0, 129.9, 129.8 (x5), 129.7 (x5), 129.6, 129.4, 129.2, 128.9, 128.7, 128.5 (x2), 128.4 (x6), 128.3 (x6), 128.2 (x6), 128.1 (x6), 128.0 (x3), 127.9 (x3), 127.8 (x3), 127.7 (x4), 127.6, 127.5 (x5), 127.4, 127.3 (x2), 127.2, 114.9, 97.8, 97.7 (x2), 97.5, 80.2, 79.5, 77.4, 75.7, 75.1, 74.8,

74.5, 74.3 (x2), 73.2, 72.7, 72.4, 72.3, 72.2, 72.1, 72.0, 71.3, 71.2, 70.3, 70.0, 68.9, 68.8, 66.8 (x3), 66.0, 65.5, 62.7, 30.3, 28.5.; API-ES modo positivo: 1908.77 (M+Na)⁺. Análisis calculado para C₁₁₃H₁₁₂O₂₆ 1884,74 C, 71.96; H, 5.99. Encontrado: C, 71.82; H, 5.73.

5.4.3 Compuestos del Capítulo 3

3,4-Di-O-benzoil-6-O-terbutildifenilsilil-1,2-O-[1-(metoxi)-benciliden]-β-D-manopiranososa (160)

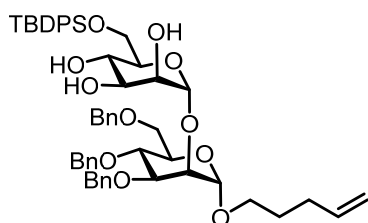
El ortoéster de metilo **8** (2.17 g, 3.82 mmoles), fue sometido al procedimiento general de desbenzoilación 1. Tras purificación cromatográfica por gradiente (Hex/AcOEt 2:8, y AcOEt), se obtuvo el triol ortoéster **11** (0.92 g, 81%).



A continuación, **11** (250 mg, 0.84 mmoles) se sometió al procedimiento general de sililación 1, de forma que tras elaboración y purificación por cromatografía flash (Hex/AcOEt 6:4) del residuo resultante se obtuvo el producto sililado **159** (380 mg, 84%). Se sometió **159** (380 mg, 0.64 mmoles) al procedimiento general de benzoilación 1, para tras elaboración y cromatografía del crudo de reacción (Hex/AcOEt 9:1), aislar el producto benzoilado **160** (426 mg, 83%). $[\alpha]_D^{21} = -10.6$, (*c* 1.0, CHCl₃); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.09-7.08 (m, 25 H_{aromáticos}), 5.92 (dd, *J* = 9.9, 8.8 Hz, 1H, H-3), 5.71 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, H-1), 5.59 (dd, *J* = 9.9, 4.1 Hz, 1H, H-4), 5.05 (dd, *J* = 4.2, 3.0 Hz, 1H, H-2), 3.80 (dt, *J* = 8.8, 3.7 Hz, 1H, H-5), 3.75-3.73 (m, 2H, H-6), 3.21 (s, 3H), 0.89 (s, 9H); ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 166.4, 165.2, 136.4 135.8, 135.7, 133.6, 133.4, 133.1, 130.3, 129.9, 129.8, 129.7, 129.4, 129.3, 128.6, 128.4, 127.8, 127.7, 126.8 (30 C_{aromáticos}), 123.1 (C-7), 98.3 (C_{anomérico}), 76.5, 75.1, 71.9, 66.8, 63.4, 51.7, 26.8 (x3), 19.2.; API-ES, modo positivo: 762.3 (M+NH₄)⁺

3,4,6-Tri-*O*-bencil-2-*O*-[6-*O*-terbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil]- α -D-manopiranosido de 4-pentenilo (**165b**)

Este producto se preparó siguiendo el método general de sililación 1, a partir del alcohol **171**

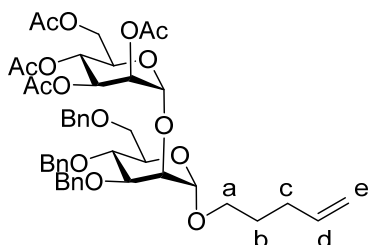


(220 mg, 0.32 mmoles). La elaboración y purificación por cromatografía flash en columna (Hex /AcOEt 1:1) del residuo obtenido, condujo a la obtención del producto sililado **165b** (234 mg, 80%) $[\alpha]_D^{21} = +9.9^\circ$ (c 1.0, CHCl₃), ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7.74-7.17 (m, 25 H_{aromáticos}), 5.77 (m, 1H, H_d),

5.14 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, H_{anomérico}), 5.05-4.97 (m, 2H), 4.88 (d, $J = 10.7$, 1H, -OCH₂Ph) 4.84 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, H_{anomérico}), 4.73 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 4.72 (m, 2H), 4.59 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.56 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 4.12-4.10 (m, 1H), 4.05-4.04 (m, 1H), 3.98-3.59 (m, 12H), 3.28 (dt, $J = 9.6$, 6.4 Hz, 1H), 2.12-1.96 (m, 2H, H_c), 1.62 (m, 2H, H_b), 1.09 (s, 9H) ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 138.3, 138.2, 137.9 (C_d), 132.9, 132.8, 129.8, 129.6, 129.5, 128.4, 128.3, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 127.4 (30C_{aromáticos}), 114.8 (C_e), 100.9 (C_{anomérico}), 98.9 (C_{anomérico}), 80.0, 76.6, 75.1, 74.8, 74.1, 73.2, 72.2, 71.8, 71.6, 71.3, 70.3, 70.0, 69.1, 67.0, 65.0, 30.1, 28.6, 26.8 (x3), 19.2; API-ES, modo positivo: 941.50 (M+Na)⁺

3,4,6-Tri-*O*-bencil-2-*O*-[2,3,4,6-Tetra-*O*-acetil- α -D-manopiranosil]- α -D-manopiranosido de 4-pentenilo (**170a**)

Una disolución del tricloroacetimidato **110** (120 mg, 0.244 mmoles), y el aceptor **161** (84 mg,



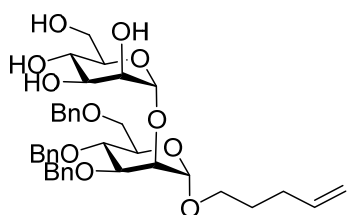
0.163 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (5 ml) fue tratada con tamiz molecular AW300 (1.2 g) previamente activado. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 24 h, tras las cuales se filtró el tamiz y evaporó el disolvente. El producto se purificó por cromatografía flash en columna (Hex/AcOEt 7:3), obteniéndose el disacárido **170a** (80 mg, 58%). $[\alpha]_D^{21}$

$= +46.4^\circ$ (c 0.5, CHCl₃) ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 7.38-7.15 (m, 15 H_{aromáticos}), 5.78 (m, 1H, H_d), 5.41 (dd, $J = 9.9$, 3.4 Hz, 1H), 5.25 (t, $J = 9.9$ Hz, 1H), 5.04-4.94 (m, 3H, 2 x H_e, H_{anomérico}),

4.87 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, $H_{anomérico}$), 4.82 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, $-OCH_2Ph$) 4.74 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, $-OCH_2Ph$), 4.64 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, $-OCH_2Ph$), 4.57 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, $-OCH_2Ph$), 4.50 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, $-OCH_2Ph$), 4.29-4.16 (m, 2H), 4.09 (dd, $J = 11.8, 2.0$ Hz, 1H), 3.94-3.83 (m, 3H), 3.79-3.64 (m, 4H), 3.39 (dt, $J = 9.5, 6.5$ Hz, 1H), 2.11 (s, 3H, AcO), 2.09 (s, 3H, AcO), 2.00 (s, 3H, AcO), 1.99 (s, 3H, AcO), 2.18-2.06 (m, 2H, 2 x H_c), 1.66 (m, 2H, 2 x H_b); ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$): δ 170.6, 169.8, 169.7, 169.2, 138.3, 138.2, 138.18, 137.9 (C_d), 128.5, 128.4, 128.3, 127.8, 127.7, 127.6 ($18C_{aromáticos}$), 115.0 (C_e), 99.3 ($C_{anomérico}$), 98.5 ($C_{anomérico}$), 79.5, 76.4, 75.3, 74.9, 73.2, 72.4, 71.7, 69.4, 69.1, 69.0, 68.8, 67.0, 66.2, 62.6, 30.4, 28.8, 20.9, 20.7.; API-ES, modo positivo: 871.6 ($M+Na$)⁺

3,4,6-tri-O-bencil-2-O-[α -D-manopiranosil]- α -D-manopiranosido de 4-pentenilo (171)

Este producto fue sintetizado siguiendo el método general de desbenzoilación 2 a partir del

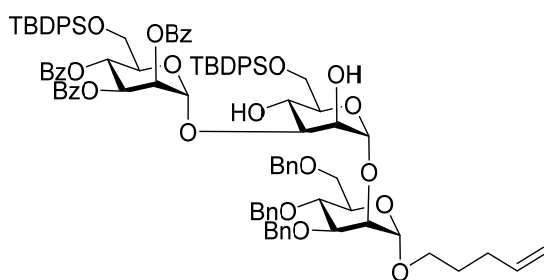


disacárido **170a** (80 mg, 0.09 mmoles). El residuo resultante tras la elaboración de la reacción se purificó por cromatografía flash (AcOEt/ MeOH 95:5), aislando el producto **171** (45 mg, 74%). $[\alpha]_D^{25} = +43.3^\circ$ (c 0.9, $CHCl_3$) 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$):

δ 7.34-7.10 (m, 15 $H_{aromáticos}$), 5.76 (m, 1H, H_d), 5.08 (s, 1H, $H_{anomérico}$), 5.01-4.93 (m, 2H), 4.82 (s, 1H, $H_{anomérico}$), 4.78 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, $-OCH_2Ph$), 4.68-4.50 (m, 2H, H_e), 4.59 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.50 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, $-OCH_2Ph$) 4.43 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, $-OCH_2Ph$), 4.08 (m, 1H), 4.01-3.84 (m, 5H), 3.82-3.61 (m, 7H), 3.34 (dt, $J = 9.7, 6.4$ Hz, 1H), 2.08-2.02 (m, 2H, H_c), 1.65-1.58 (m, 2H, H_b) ^{13}C -RMN (101 MHz, $CDCl_3$): δ 138.5, 138.4, 138.2 (C_d), 128.7, 128.6, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8 ($18C_{aromáticos}$), 115.2 (C_e), 102.0 ($C_{anomérico}$), 99.0 ($C_{anomérico}$), 79.8, 75.5, 75.4, 75.1, 73.4 (x2), 73.0, 72.5, 71.8, 69.3, 67.3, 66.7, 61.3, 30.5, 28.8; HRMS: Calculado 698.3535 ($M+NH_4$)⁺, hallado 698.3533 ($M+NH_4$)⁺; calculado 681.3269 ($M+H$)⁺, hallado 681.3250 ($M+H$)⁺; calculado 719.2828 ($M+K$)⁺, hallado 719.2823 ($M+K$)⁺

3,4,6-tri-*O*-bencil-2-*O*-[(6-*O*-terbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)(1 \rightarrow 3)-(2,3,4-Tri-*O*-benzoil-6-*O*-terbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)]- α -D-manopiranósido de 4-pentenilo (172a**)**

Una mezcla de **160** (59 mg, 0.079 mmoles) y **165b** (48 mg, 0.053 mmoles), se sometió al

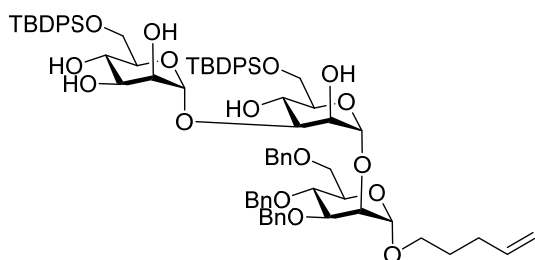


procedimiento general de glicosidación 1. Se elaboró la reacción y el producto se purificó por cromatografía flash (Hex/AcOEt 8:2), aislándose el trisacárido **172a** (50 mg, 58 %) ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.17-7.13 (m, 50 $\text{H}_{\text{aromáticos}}$), 6.04 (t, $J = 9.9$ Hz, 1H, H-4''),

5.95 (dd, $J = 10.0, 3.1$ Hz, 1H, H-3'), 5.87 (dd, $J = 3.1, 1.8$ Hz, 1H, H-2'), 5.78 (m, 1H, H_d), 5.51 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{anomérico}}$), 5.28 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{anomérico}}$), 5.05-4.93 (m, 2H), 4.91 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{anomérico}}$), 4.82 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.77-4.71 (m, 2H), 4.66 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.19 (s, 1H), 4.16-3.62 (m, 13H), 3.71-3.62 (m, 1H), 3.32 (dt, $J = 9.6, 6.5$ Hz, 1H), 2.93 (s, 2H), 2.11-2.01 (m, 2H, H_c), 1.63 (qd, $J = 7.8, 3.5$ Hz, 2H, H_b), 1.15 (s, 9H), 1.05 (s, 9H) ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 166.0, 165.7, 165.6, 138.7, 138.6, 138.5, 138.3, 136.0, 135.9, 135.8, 133.7, 133.5, 133.4, 132.6, 132.5, 130.3, 130.0, 129.6, 129.5, 129.4, 128.8, 128.7, 128.6, 128.3, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7 (60 $\text{C}_{\text{aromáticos}}$), 115.1 (C_e), 101.3 ($\text{C}_{\text{anomérico}}$), 99.3 ($\text{C}_{\text{anomérico}}$), 98.8 ($\text{C}_{\text{anomérico}}$), 81.4, 80.4, 75.4, 75.1, 73.6, 73.3, 73.0, 72.3, 72.2 (x2), 71.0, 70.9, 70.0, 69.7, 67.4, 67.3, 66.9, 64.8, 63.3, 30.6, 28.9, 27.2 (x3), 26.8 (x3), 19.6, 19.2.

3,4,6-tri-*O*-bencil-2-*O*-[(6-*O*-terbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)(1 \rightarrow 3)-(6-*O*-terbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)]- α -D-manopiranósido de 4-pentenilo (172b**)**

Se sometió el producto **172a** (170 mg, 0.104 mmoles) al método general de desbenzoilación 2.

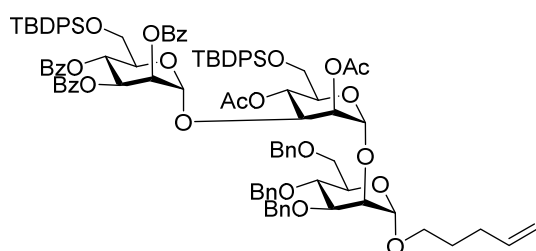


Tras elaboración y purificación por cromatografía flash en columna (AcOEt), se obtuvo el trisacárido desbenzoilado **172b** (120 mg, 88%). Alternativamente se obtuvo este

producto mediante el procedimiento general de desbenzoilación 3, (desde 49 mg de sustrato, empleando 0.2 ml de MeOH y 9 mg de K₂CO₃), obteniéndose tras purificación cromatográfica el producto desbenzoilado (24 mg, 62%) [α]_D = +31.5° (c 0.2, CHCl₃) ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.71-7.13 (m, 35 H_{aromáticos}), 5.73 (m, 1H, H_d), 5.13 (bs, 1H, H_{anomérico}), 5.08 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H_{anomérico}), 4.97-4.89 (m, 2H, 2 x H_e), 4.79 (m, 1H, H_{anomérico}), 4.79-4.76 (m, 1H, -OCH₂Ph), 4.65 (d, J = 12.0 Hz, 1H, -OCH₂Ph), 4.64 (d, J = 12.0 Hz, 1H, -OCH₂Ph), 4.54 (d, J = 11.8 Hz, 1H, -OCH₂Ph), 4.53 (d, J = 12.2 Hz, 1H, -OCH₂Ph), 4.41 (d, J = 10.8 Hz, 1H, -OCH₂Ph), 4.26-4.17 (m, 1H), 4.12-3.52 (m, 20H), 3.29-3.18 (m, 1H), 2.05-1.93 (m, 2H, H_c), 1.60-1.53 (2H, H_b) 1.06 (s, 9H), 0.99 (s, 9H) ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃): δ 138.5, 138.3, 138.1, 138.0 (C_d), 135.6, 135.5, 133.0, 132.4, 132.3, 130.0, 129.8, 129.7, 128.4, 128.3, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4 (42 C_{aromáticos}), 114.8 (C_e), 100.9 (C_{anomérico}), 100.5 (C_{anomérico}), 99.0 (C_{anomérico}), 88.4, 80.9, 75.2, 74.8, 73.2, 73.1, 72.0 (x2), 71.9, 71.8, 71.5, 70.6, 69.7, 69.4, 69.3, 68.0, 67.9, 67.0, 65.1, 30.2, 28.6, 26.9 (x3), 26.7 (x3), 19.2, 18.9; API-ES, modo positivo: 1319.9 (M+H)⁺, 1342.6 (M+Na)⁺

3,4,6-tri-O-bencil-2-O-[(2,4-Di-O-acetil-6-O-terbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)(1 \rightarrow 3)-(2,3,4-Tri-O-benzoil-6-O-terbutildifenilsilil)- α -D-manopiranosil]- α -D-manopiranosido de 4-pentenilo (172c)

Se trató el producto **172a** (50 mg, 0.03 mmoles) según el método general de acetilación. El



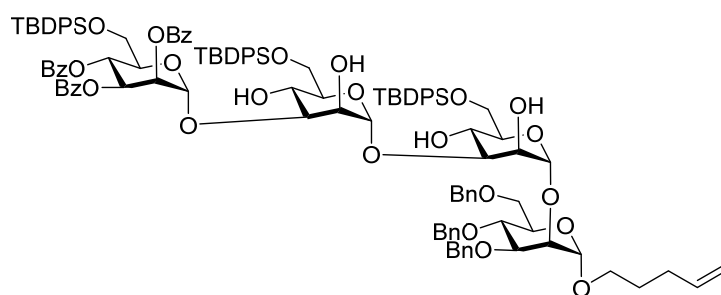
residuo obtenido tras la elaboración de la reacción, se cromatografió, empleando como eluyente (AcOEt), aislando el producto acetilado **172c** (52 mg, cuantitativo). [α]_D²¹ = -41.7°, (c 1.1, CHCl₃);

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15-6.96 (m, 50 H_{aromáticos}), 6.45 (t, J = 10.2 Hz, 1H, H-4''), 5.74 (m, 1H, H_d), 5.70 (dd, J = 10.4, 3.1 Hz, 1H, H-3''), 5.49 (dd, J = 3.2, 1.9 Hz, 1H, H-2''), 5.46 (dd, J = 3.4, 1.8 Hz, 1H, H-2'), 5.41 (t, J = 9.9 Hz, 1H, H-4'), 5.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H_{anomérico}), 5.17 (d, J = 1.8 Hz, 1H, H_{anomérico}), 4.88 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H_{anomérico}), 4.70-4.67 (m, 1H, -OCH₂Ph),

4.69 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 4.63-4.57 (m, 1H, OCH_2Ph), 4.48 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 4.34-4.23 (m, 3H), 4.06 (dd, $J = 3.0, 1.9$ Hz, 1H), 3.98-3.91 (m, 2H), 3.86-3.54 (m, 9H), 3.61 (dt, $J = 9.4, 6.8$ Hz, 1H), 3.25 (dt, $J = 9.4, 6.5$ Hz, 1H), 2.14 (s, 3H, OAc), 2.06 (s, 3H, OAc), 2.01-1.99 (m, 2H, H_c), 1.60-1.57 (m, 2H, H_b), 1.08 (s, 9H), 1.02 (s, 9H) ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 170.0, 169.9, 165.5, 165.4, 165.1, 138.4, 138.3, 138.2, 138.0 (C_d), 135.7, 135.6, 135.4, 133.3, 133.2, 133.0, 132.9, 132.8, 132.7, 130.0, 129.8, 129.7, 129.6, 129.4, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 128.1, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4 (60 $\text{C}_{\text{aromáticos}}$), 114.8 (C_e), 98.72 ($\text{C}_{\text{anomérico}}$), 98.69 ($\text{C}_{\text{anomérico}}$), 98.5 ($\text{C}_{\text{anomérico}}$), 79.7, 77.2, 75.0, 74.8, 74.7, 74.5, 73.3, 72.1, 71.9, 71.8, 71.7, 71.0, 70.5, 70.3, 69.4, 67.9, 67.0, 65.6, 63.2, 61.4, 30.3, 28.6, 26.8 (x3), 26.6 (x3), 21.0, 20.7, 19.3, 19.2. API-ES, modo positivo: 1715.7. $(\text{M}+\text{H})^+$

3,4,6-tri-*O*-bencil-2-*O*-[(6-*O*-terbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)(1 \rightarrow 3)-(6-*O*-terbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)(1 \rightarrow 3)-(2,3,4-Tri-*O*-benzoil-6-*O*-terbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)]- α -D-manopiranosido de 4-pentenilo (173a)

Una disolución de **160** (85 mg, 0.114 mmoles), y **172b** (76 mg, 0.056 mmoles) se sometió al



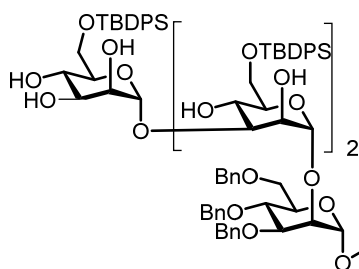
procedimiento general de glicosidación 1. Se elaboró la reacción de la forma habitual, y se purificó el crudo de reacción por cromatografía flash (Hex/AcOEt 7:3), obteniéndose

el tetrasácarido **173a** (11 mg, 10%, 14% corregido) $[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +29.2^\circ$ (c 1.0, CHCl_3), ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.01-6.86 (m, 60 $\text{H}_{\text{aromáticos}}$), 6.26 (t, $J = 10.1$ Hz, 1H, $\text{H-4}''$), 5.71 (m, 1H, H_d), 5.69-5.61 (m, 2H), 5.32 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{anomérico}}$), 5.15 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{anomérico}}$), 5.08 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{anomérico}}$), 4.89-4.81 (m, 2H), 4.83 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{anomérico}}$), 4.75 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 4.67 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 4.55 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.49 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 4.48 (m, 1H), 4.43 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.20-4.14 (m, 3H), 4.06 (dd, $J = 9.2, 3.1$ Hz, 1H), 3.92-3.48 (m, 15H), 3.20 (dt, $J = 9.5, 6.5$ Hz, 1H), 3.13 (m, 1H), 1.94-1.89 (m, 2H, H_c), 1.52-1.44 (m,

2H, H_b), 0.96 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.90 (s, 9H). ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 166.9, 165.7, 164.9, 138.6, 138.4, 138.2, 138.1 (C_d), 135.7, 135.6, 135.6, 135.5, 135.4, 135.3, 133.8, 133.3, 133.2, 133.1, 133.0, 132.5, 132.4, 130.0, 129.8, 129.7, 129.6, 129.5, 129.4, 128.8, 128.7, 128.4, 128.3, 128.0, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4 (72 $C_{\text{aromáticos}}$), 114.7 (C_e), 100.6 ($C_{\text{anomérico}}$), 100.2 ($C_{\text{anomérico}}$), 99.9 ($C_{\text{anomérico}}$), 99.2 ($C_{\text{anomérico}}$), 81.8, 80.4, 76.3, 75.3, 75.0, 73.4 (x2), 73.2, 72.7, 72.1 (x2), 72.0 (x2), 71.9, 71.1, 71.0 (x2), 69.5, 69.0, 67.5, 66.9, 65.6, 65.1, 64.0, 60.9, 30.3, 28.7, 26.8 (x3), 26.7 (x3), 26.5 (x3), 19.2, 19.1, 18.8; HRMS: 2049.9230 encontrado ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺, 2049.8941 hallado ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺.

3,4,6-tri-*O*-bencil-2-*O*-[(6-*O*-terbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)(1 \rightarrow 3)-(6-*O*-terbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)(1 \rightarrow 3)-(6-*O*-terbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)]- α -D-manopiranosido de 4-pentenilo (173b)

Se trató el derivado **173a** (54 mg, 0.025 mmoles) en las condiciones del procedimiento general



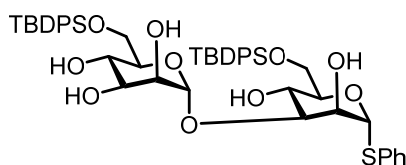
de desbenzoilación 1. Tras la elaboración y purificación (AcOEt como eluyente), se aisló el derivado desbenzoilado **173b** (26 mg, 64%). $[\alpha]_D^{21} +29.4$ (c 0.7, CHCl_3); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.75-7.09 (m, 45 $H_{\text{aromáticos}}$), 5.72 (m,

1H, H_d), 5.17 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, $H_{\text{anomérico}}$), 5.14 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, $H_{\text{anomérico}}$), 4.97 (m 1H), 4.93 (m, 1H, $H_{\text{anomérico}}$), 4.92-4.90 (m, 2H, 2 x H_e), 4.89 (dt, $J = 2.0, 1.2$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, $H_{\text{anomérico}}$), 4.76 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 4.66 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 4.58 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 4.53 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 4.52 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 4.37 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 4.28-4.18 (m, 2H), 4.13-4.08 (m, 3H), 4.03-3.66 (m, 19H), 3.66-3.57 (m, 2H), 3.27-3.22 (m, 1H), 3.05 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 2.04-1.96 (m, 2H, 2 x H_c), 1.61-1.52 (m, 2H, 2 x H_b), 1.06 (s, 9H), 1.04 (s, 9H), 0.98 (s, 9H). ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 138.4, 138.3, 138.2, 137.3 (C_d), 135.7, 135.6, 135.5, 133.3, 133.1, 132.6, 132.5, 132.4, 130.9, 130.1, 130.0, 129.2, 129.7, 128.8, 128.4, 128.3, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 127.4 (54 $C_{\text{aromáticos}}$), 114.8 (C_e), 100.9 ($C_{\text{anomérico}}$), 100.8 ($C_{\text{anomérico}}$), 100.7 ($C_{\text{anomérico}}$), 99.0 ($C_{\text{anomérico}}$), 80.9, 80.4, 80.1, 75.1, 75.0, 73.2, 72.5, 72.4, 72.2, 71.9, 71.8, 71.5, 70.5, 69.8, 69.5 (x2), 69.2, 68.2,

67.6, 67.4, 67.0, 65.2 (x2), 64.9, 30.3 (C_c), 28.9 (C_b), 28.6, 26.9 (x6), 26.7 (x3), 19.3, 19.1, 18.9.; HRMS: 1652.6904 ($M+NH_4$)⁺

3-O-(6-O-tertbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)-6-O-tertbutildifenilsilil-1-tio- α -D-manopiranosido de fenilo (174b)

El producto **174a** (260 mg, 0.21 mmoles) se trató según las condiciones del procedimiento general de desbenzoilación 1. El crudo de reacción, se

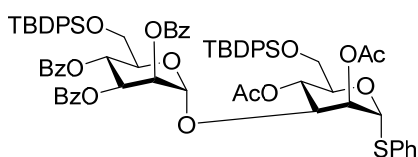


cromatografió (Hex/AcOEt 2:8), aislando el producto desbenzoilado **174b** (166 mg, 87%). $[\alpha]_D^{25}$: +48.3°, (c 1.3, $CHCl_3$); 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.69-7.17 (m, 25

$H_{aromáticos}$), 5.25 (s, 1H, $H_{anomérico}$), 5.17 (s, 1H, $H_{anomérico}$), 4.30 (s, 1H), 4.20 (dt, J = 9.7, 5.0 Hz, 1H), 4.09-4.05 (m, 1H), 4.05-3.95 (m, 3H), 3.95-3.87 (m, 3H), 3.86-3.78 (m, 2H), 3.76-3.73 (m, 1H), 3.68 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 1.05 (s, 9H), 1.04 (s, 9H) ^{13}C -RMN (101 MHz, $CDCl_3$): δ 135.7, 135.6, 134.3, 132.9, 132.8, 132.7, 132.6, 131.4, 129.9, 129.8, 128.9, 127.9, 127.8, 127.7, 127.2 (30 $C_{aromáticos}$), 101.3 ($C_{anomérico}$), 88.2 ($C-1_{anomérico}$), 80.4, 72.3, 71.5, 71.3, 70.5, 69.5, 68.7, 68.0, 65.2, 65.0, 26.9 (x3), 26.8 (x3), 19.2 (x2); API-ES, modo positivo: 928.4 ($M+NH_4$)⁺

2,4-Di-O-acetil-3-O-(2,3,4-Tri-O-benzoil-6-O-tertbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)-6-O-tertbutildifenilsilil-1-tio- α -D-manopiranosido de fenilo (174c)

Se trató una mezcla de **160** (146 mg, 0.196 mmoles), y **163** (50 mg, 0.098mmoles) siguiendo el



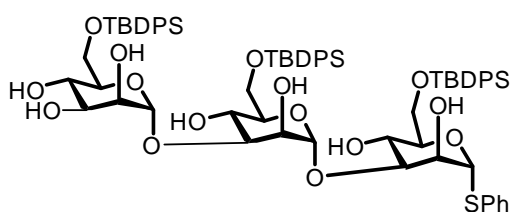
procedimiento general de glicosidación 1. Tras elaboración y purificación por cromatografía flash (Hex/AcOEt 9:1), se aisló el producto **174a** (65 mg, 58%). Para su

caracterización y siguiendo el método general de acetilación se llegó obtuvo el producto **174c** (68 mg, cuantitativo). $[\alpha]_D^{21}$: -39.3°, (c 0.8, $CHCl_3$) 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.18-7.10 (m, 40 $H_{aromáticos}$), 6.35 (t, J = 10.2 Hz, 1H, $H-4'$), 5.71 (dd, J = 10.3, 3.3 Hz, 1H, $H-3'$), 5.53-5.45 (m, 4H, $H-2'$, $H-2$, $H-4$, $H_{anomérico}$), 5.32 (d, J = 1.8 Hz, 1H, $H_{anomérico}$), 4.38-4.34 (m, 1H), 4.25-4.20 (m, 2H), 3.92-3.80 (m, 2H), 3.78-3.61 (m, 2H), 2.20 (s, 3H, OAc), 2.12 (s, 3H, OAc), 1.07 (s, 9H),

1.06 (s, 9H) ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 170.5, 170.1, 165.8, 165.6, 165.5, 136.02, 135.98, 135.9, 135.7, 133.9, 133.7, 133.5, 133.4, 133.3, 133.2, 133.0, 131.9, 130.2, 130.0, 129.9, 129.8, 129.7, 129.5, 129.3, 128.8, 128.6, 128.5, 127.9, 127.8 (48 $\text{C}_{\text{aromáticos}}$), 99.4 ($\text{C}_{\text{anomérico}}$), 86.3 ($\text{C-1}_{\text{anomérico}}$), 75.6, 73.3, 72.9, 72.2, 71.2, 70.3, 68.2, 66.2, 63.2, 61.9, 26.95 (x3), 26.86 (x3), 21.7, 21.0, 19.5 (x2); API-ES, modo positivo :1324.5 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$

3-O-[(6-O-tertbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)(1 \rightarrow 3)(6-O-tertbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)]-(6-O-tertbutildifenilsilil-1-tio- α -D-manopiranósido de fenilo (174b)

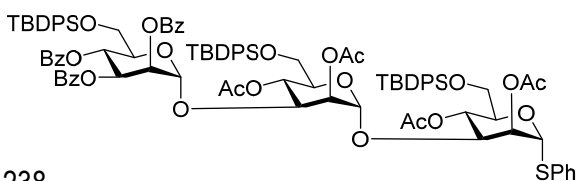
El derivado **174a** (378 mg, 0.233 mmoles) se trató siguiendo el procedimiento general de



desbenzoilación 1. Tras la posterior elaboración y purificación en columna (AcOEt), se llegó derivado desbenzoilado **174b** (269 mg, 88%). $[\alpha]_{\text{D}}^{21}$: +6.3 (c 0.6, CHCl_3); ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.64-7.10 (m, 35 $\text{H}_{\text{aromáticos}}$), 5.20-5.18 (m, 1H, $\text{H}_{\text{anomérico}}$), 5.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{anomérico}}$), 4.90 (d, J = 1.7 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{anomérico}}$), 4.18 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.10 (m, 2H), 3.99-3.91 (m, 3H), 3.94-3.83 (m, 4H), 3.85-3.68 (m, 8H), 3.64 (dd, J = 9.3, 3.2 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 9.3, 3.2 Hz, 1H), 1.00 (s, 9H), 0.98 (s, 18H) ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3): δ 135.7, 135.6, 134.3, 133.0, 132.8, 132.7, 132.6, 132.5, 131.4, 130.0, 129.9, 129.8, 128.9, 127.9, 127.8, 127.7, 127.2 (42 $\text{C}_{\text{aromáticos}}$), 101.5 ($\text{C}_{\text{anomérico}}$), 100.9 ($\text{C}_{\text{anomérico}}$), 88.1 ($\text{C}_{\text{anomérico}}$), 80.7, 80.2, 72.4, 72.2 (x2), 71.6, 71.2, 70.5, 69.6, 68.5, 68.0, 65.4, 65.2, 64.9, 29.7, 26.9 (x6), 26.8 (x3), 19.2 (x3).; API-ES, modo positivo: 1334.3 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$

2,4-Di-O-acetil-3-O-[(2,4-Di-O-acetil-6-O-tertbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)(1 \rightarrow 3)(2,3,4-Tri-O-benzoil-6-O-tertbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)]-6-O-tertbutildifenilsilil-1-tio- α -D-manopiranósido de fenilo (175c)

Se trató una mezcla de **160** (190 mg, 0.254 mmoles), y **174b** (118 mg, 0.127 mmoles) según el



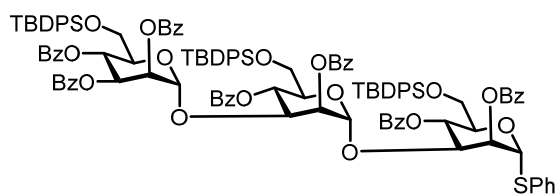
procedimiento general de glicosidación 1.

Tras elaboración de la reacción de la forma

habitual, y cromatografía flash (Hex/AcOEt 8:2), se obtuvo el producto glicosidado **175a** (136 mg, 55%). Se caracterizó el producto acetilado **175c** (rendimiento cuantitativo). $[\alpha]_D^{25}$: -22.8 ° (c 0.7, CHCl₃) ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.18-7.00 (50 H_{aromáticos}), 6.43 (t, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.68 (dd, *J* = 10.4, 3.1 Hz, 1H), 5.63 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.55 (dd, *J* = 3.2, 1.9 Hz, 1H), 5.44 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H_{anomérico}), 5.40-5.29 (m, 2H), 5.25 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H_{anomérico}), 5.07 (dd, *J* = 3.3, 1.8 Hz, 1H), 5.02 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H_{anomérico}), 4.31 (ddd, *J* = 10.1, 5.4, 2.1 Hz, 1H), 4.16-4.05 (m, 3H), 3.87-3.74 (m, 4H), 3.68 (dd, *J* = 11.6, 2.2 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H, AcO), 2.08 (s, 3H, AcO), 2.07 (s, 3H, AcO), 1.90 (s, 3H, AcO), 1.11 (s, 9H), 1.05 (s, 9H), 1.04 (s, 9H) ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 170.26, 169.90, 169.6, 165.8, 165.5, 165.3, 136.0, 135.9, 135.8, 135.7, 133.9, 133.6, 133.5, 133.3, 133.2, 133.1, 132.9, 131.7, 130.2, 129.9, 129.8, 129.7, 129.6, 129.5, 129.2, 128.7, 128.5, 128.4, 127.8, 127.6 (60 C_{aromáticos}), 99.4 (C_{anomérico}), 99.0 (C_{anomérico}), 86.2 (C-1 _{anomérico}), 75.8, 75.7, 73.1, 73.0, 72.2, 72.1, 71.1, 71.0, 70.7, 68.0, 66.7, 65.7, 63.0, 62.2, 61.5, 27.0 (x3), 26.8 (x6), 21.1, 21.0 (x2), 20.6, 19.5, 19.4 (x2); API-ES, modo positivo: 1809.6 (M+NH₄)⁺

2,4-Di-O-benzoil-3-O-[(2,4-Di-O-benzoil-6-O-tertbutildifenilsilil-α-D-manopiranosil)(1→3)(2,4-Di-O-benzoil-6-O-tertbutildifenilsilil-α-D-manopiranosil)]-6-O-tertbutildifenilsilil-1-tio-α-D-manopiranosido de fenilo (175d)

El producto **175a** (157 mg, 0.097 mmoles), se trató siguiendo el procedimiento general de



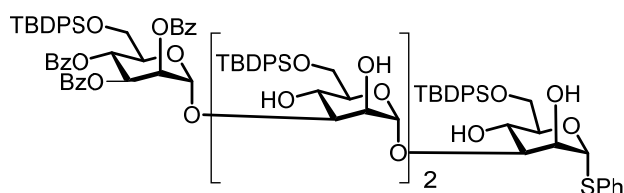
benzoilación 1. La cromatografía en columna (Hex/AcOEt 9:1), permitió aislar el trisacárido benzoilado **175d** (149 mg, 76%). $[\alpha]_D^{21}$: -69.8, (c 1.1, CHCl₃); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.19-

6.96 (70 H_{aromáticos}), 6.16 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H), 6.04 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 5.96 (t, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H, H_{anomérico}), 5.75-5.73 (m, 2H), 5.54 (dd, *J* = 10.3, 3.2 Hz, 1H), 5.30 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H_{anomérico}), 5.28 (s, 1H), 5.19 (dd, *J* = 3.3, 2.1 Hz, 1H), 4.82 (s, 1H, H_{anomérico}), 4.58 (dd, *J* = 9.6, 2.8 Hz, 1H), 4.46 (dd, *J* = 9.7, 3.3 Hz, 1H), 4.28 (dd, *J* = 9.6, 3.3 Hz, 1H), 4.02 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.96-3.79 (m, 2H), 3.69-3.48 (m, 2H), 3.43-3.31 (m, 1H), 3.05 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 1.02 (s, 9H), 1.01 (s, 9H), 1.00 (s, 9H) ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 165.7, 165.2, 165.0 x 2, 164.82, 164.77,

164.68, 135.8, 135.7, 135.6, 135.6, 135.1, 135.4, 134.5, 133.8, 133.7, 133.4, 133.2, 133.1, 133.0, 133.0, 132.9, 132.8, 132.7, 132.5, 131.7, 130.6, 130.2, 130.0, 129.9, 129.8, 129.7, 129.5, 129.4, 129.3, 129.2, 129.1, 129.0, 128.9, 128.7, 128.5, 128.3, 128.1, 128.0, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4, 127.3 (84 $C_{aromáticos}$), 98.8 ($C_{anomérico}$), 98.5 ($C_{anomérico}$), 86.0 ($C-1_{anomérico}$), 75.1, 73.6, 72.7, 71.9, 71.5, 71.4, 70.5 (x2), 68.2, 66.6, 65.5, 62.7, 61.6, 60.9, 29.7, 26.8 (x3), 26.7 (x3), 26.6 (x3), 19.2 (x2), 19.1; HRMS: Encontrado: 2057.7479 ($M+NH_4$)⁺, calculado: 2057.7511; encontrado: 2039.7463 ($M+H$)⁺, calculado: 2039.7216

3-O-[(6-O-tertbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)(1 \rightarrow 3)(6-O-tertbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)(1 \rightarrow 3)(2,3,4-Tri-O-benzoil-6-O-tertbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)]-6-O-tertbutildifenilsilil-1-tio- α -D-manopiranósido de fenilo (176a)

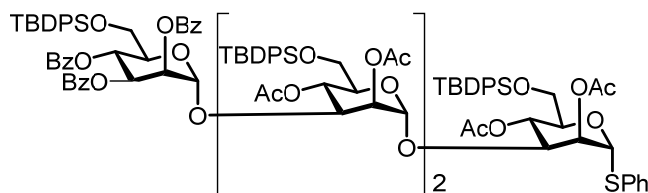
Una mezcla de **160** (164 mg, 0.22 mmoles), y **175b** (145 mg, 0.11 mmoles) se sometió a las



condiciones del método general de glicosidación 1. El crudo de reacción se cromatografió (Hex/AcOEt 7:3) obteniéndose el tetrasacárido **176a** (231

mg, 59%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.08–7.18 (m, 60 $H_{aromáticos}$), 6.01 (t, J = 10.0 Hz, 1H, $H-4''$), 5.91 (dd, J = 10.0, 3.3 Hz, 1H, $H-3'''$), 5.88–5.85 (m, 1H, $H-2'''$), 5.53 (s, 1H, $H_{anomérico}$), 5.33 (d, J = 1.5 Hz, 1H, $H_{anomérico}$), 5.08 (d, J = 1.8 Hz, 1H, $H_{anomérico}$), 4.99 (d, J = 1.7 Hz, 1H, $H_{anomérico}$), 4.62 (ddd, J = 10.3, 5.6, 2.0 Hz, 1H), 4.43–4.40 (m, 1H), 4.33–4.23 (m, 4H), 4.14 (m, 4H), 4.05–3.90 (m, 7H), 3.88–3.70 (m, 6H), 3.19–3.13 (m, 2H), 3.11 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.00 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 1.14 (s, 9H), 1.11 (s, 18H), 1.10 (s, 9H) ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 165.9, 165.7, 165.4, 135.8, 135.7, 135.6, 134.7, 133.5, 133.4, 133.3, 133.1, 132.9, 132.8, 132.5, 131.5, 130.0, 129.9, 129.8, 129.2, 129.1, 129.0, 128.6, 128.5, 128.4, 128.0, 127.9, 127.8, 127.3 (72 $C_{aromáticos}$), 101.7 ($C_{anomérico}$), 101.2 ($C_{anomérico}$), 99.0 ($C_{anomérico}$), 88.5 ($C-1_{anomérico}$), 81.3, 81.0, 80.9, 73.3, 72.8 (x2), 72.2, 71.2, 70.7, 70.2, 69.5, 68.2, 67.4, 67.0, 66.7, 65.5, 65.1, 64.9, 63.3, 27.1(x6), 27.0 (x3), 26.8 (x3), 19.3 (x4); HRMS: Encontrado 2041.81515 ($M+NH_4$)⁺, calculado 2041.81673 ($M+NH_4$)⁺

Adicionalmente, se caracterizó el producto acetilado **176c** (rendimiento cuantitativo). $[\alpha]_D^{25}$:-

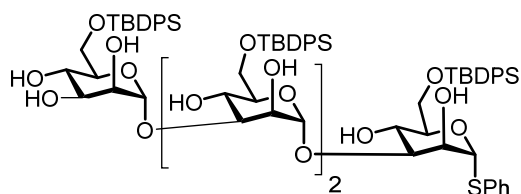


23.9 (c 0.9, CHCl_3); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.15-6.99 (m, 60 $\text{H}_{\text{aromáticos}}$), 6.44 (t, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.80 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H), 5.70 (dd, $J = 10.4$, 3.2 Hz, 1H), 5.56 (dd, $J =$

3.2, 1.9 Hz, 1H), 5.50 (t, $J = 9.9$ Hz, 1H), 5.44 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{anomérico}}$), 5.38-5.31 (m, 1H, $\text{H}_{\text{anomérico}}$), 5.24 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{anomérico}}$), 5.08 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 4.98 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.97-4.93 (m, 3H, 2 x $\text{H}_{\text{anomérico}}$), 4.31 (ddd, $J = 10.2$, 5.5, 2.2 Hz, 1H), 4.20-4.12 (m, 2H), 4.06 (dd, $J = 9.9$, 3.2 Hz, 1H), 3.94 (dd, $J = 9.9$, 3.3 Hz, 1H), 3.89-3.64 (m, 9H), 2.14 (s, 3H, AcO), 2.10 (s, 3H, AcO), 2.06 (s, 3H, AcO), 2.02 (s, 3H, AcO), 1.89 (s, 3H, AcO), 1.81 (s, 3H, AcO), 1.09 (s, 9H), 1.06 (s, 18H), 1.05 (s, 9H) ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 170.4, 170.3, 169.7, 169.6, 169.4, 165.7, 165.5, 165.3, 136.0, 135.8, 135.7, 133.9, 133.6, 133.5, 133.4, 133.2, 133.1, 133.0, 131.7, 130.2, 129.9, 129.8, 129.7, 129.6, 129.5, 129.2, 128.7, 128.5, 128.4, 127.8, 127.7, 127.6, 125.4 (72 $\text{C}_{\text{aromáticos}}$), 99.3 ($\text{C}_{\text{anomérico}}$), 99.2 (x2) ($\text{C}_{\text{anomérico}}$), 86.2 ($\text{C}-1_{\text{anomérico}}$), 76.5, 76.3, 75.8, 73.1 (x2), 72.1, 72.0 (x2), 71.4, 71.2, 71.0, 70.8, 67.9, 66.5, 66.3, 65.8, 63.0, 62.1, 61.6 (x2), 29.9, 27.0 (x3), 26.9 (x3), 26.8 (x6), 21.1 (x2), 21.0 (x2), 20.7, 20.6, 19.5 (x2), 19.4 (x2).; HRMS: 2293.8899 ($\text{M}+\text{NH}_4$)

3-O-[(6-O-tertbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)(1 \rightarrow 3)(6-O-tertbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)(1 \rightarrow 3)(6-O-tertbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)]-6-O-tertbutildifenilsilil-1-tio- α -D-manopiranosido de fenilo (176b**)**

El producto **176a** (88 mg, 0.054 mmoles) se trató siguiendo el procedimiento general de



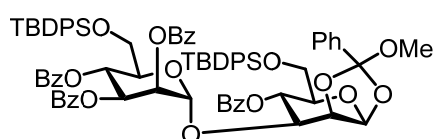
desbenzoilación 1. Se purificó el crudo de reacción (AcOEt) para aislar finalmente el producto desbenzoilado **176b** (46 mg, 66%).

$[\alpha]_D^{25}$:+48.4° (c 1.3, CHCl_3); ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.73-7.20 (m, 45 $\text{H}_{\text{aromáticos}}$), 5.25 (s, 1H, $\text{H}_{\text{anomérico}}$), 5.12 (s, 1H, $\text{H}_{\text{anomérico}}$), 4.91 (m, 2H,

$H_{anomérico}$ (x2)), 4.35-4.28 (m, 1H), 4.23-4.08 (m, 4H), 4.06-4.58 (m, 25H), 3.54-3.47 (m, 2H), 1.04 (m, 27H), 1.03 (m, 9H) ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 135.8, 135.7, 134.6, 133.3, 133.1, 132.9, 132.8, 132.7, 131.5, 130.1, 130.0, 129.9, 129.0, 128.0, 127.9, 127.8 (54 $C_{aromáticos}$), 101.6 ($C_{anomérico}$), 101.4 ($C_{anomérico}$), 100.9 ($C_{anomérico}$), 88.4 ($C-1_{anomérico}$), 80.8, 80.6, 72.9 (x2), 72.7 (x2), 71.7, 71.2, 70.6, 69.7, 69.6, 69.2, 68.3, 67.6, 67.4, 65.5, 65.4, 65.3, 65.0, 60.6, 27.1 (x9), 27.0 (x3), 19.4 (x3), 19.3; HRMS: 724.6915 ($M+NH_4$)⁺

4-O-Benzoil-3-O-(2,3,4-Tri-O-benzoil-6-O-terbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)-6-O-terbutildifenilsilil-1,2-O-[1-(metoxi)-benciliden]- β -D-manopiranósido (177)

El producto **174a** (498mg, 0.41 mmoles) se trató siguiendo el procedimiento general de



benzoilación 1. Tras la elaboración del crudo de reacción y posterior purificación (Hex/AcOEt 85:15) se aisló el producto benzoilado (450 mg, 88%). Parte de este

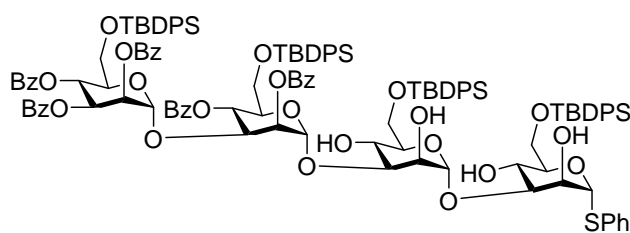
producto benzoilado (298 mg, 0.208 mmoles) se disolvió en CH_2Cl_2 (3 ml), se enfrió la disolución a 0° C, se protegió de la luz, y se le adicionó 1 equiv de Br_2 (15.42 μ L, 0.314 mmoles). Tras observar por CCF (Hex/AcOEt 8:2) que la reacción había terminado, se elaboró el crudo de reacción con $Na_2S_2O_3/NaHCO_3$, y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío. Este material fue directamente usado en la posterior reacción sin purificación. Así, el residuo resultante fue disuelto en acetonitrilo (1 ml), y se adicionaron al medio de reacción MeOH (84 μ L), bromuro de tetrabutilamonio (Bu_4NBr) (47 mg), $NaHCO_3$ (35 mg), y tamiz molecular 4 Å activado previamente de acuerdo con el procedimiento descrito.¹⁴³ Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 1 noche. Se filtró el tamiz, se evaporó el disolvente, y se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna (Hex/AcOEt 9:1 conteniendo un 1% Et_3N) obteniendo finalmente el disacárido OE **177** (182.6 mg, 65% en dos etapas) $[\alpha]_D^{21}$: -89.2 (c 1.2, $CHCl_3$) 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05-7.09 (m, 45 $H_{aromáticos}$), 6.20 (t, J = 10.1 Hz, 1H, H-4'), 5.84 (dd, J = 10.2, 3.3 Hz, 1H, OBz H-3'), 5.62 (dd, J = 9.8, 8.7 Hz, 1H, H-4), 5.50 (d, J = 3.0 Hz, 1H, $H_{anomérico}$), 5.44 (dd, J = 3.4, 1.8 Hz, 1H, H-2'), 5.27 (d, J = 1.8 Hz, 1H, $H_{anomérico}$), 4.84 (dd, J = 4.1, 3.0 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.95-3.88 (m, 2H), 3.77-3.62 (m, 3H), 2.96 (s, 3H, OMe), 1.06 (s, 9H), 0.91 (s, 9H). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 165.5,

165.3 (x2), 165.2, 136.2, 136.0, 135.8, 133.5, 133.4, 133.3, 133.2, 133.1, 130.1, 130.0, 129.9, 129.8, 129.7, 129.6, 129.5, 129.4, 128.7, 128.6, 128.5, 128.4, 127.8, 127.7, 126.9 (54 $C_{aromáticos}$), 122.9 (C-7), 100.1 ($C_{anomérico}$), 98.1 ($C_{anomérico}$), 78.6, 77.9, 75.5, 72.2, 71.0 (C-2'), 70.5 (C-3'), 68.2 (C-4), 66.6 (C-4'), 63.7, 62.4, 51.5, 26.9 (x3), 26.9 (x3), 19.5, 19.3, HRMS: 1370.5232 ($M+NH_4$)⁺

3-O-[(6-O-tertbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)(1 \rightarrow 3)(2,4-Di-O-benzoil-6-O-tertbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)(1 \rightarrow 3)(2,3,4-Tri-O-benzoil-6-O-tertbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)]-6-O-tertbutildifenilsilil-1-tio- α -D-manopiranósido de fenilo (178a)

Una mezcla de **177** (38 mg, 0.028 mmoles), y **174b** (28 mg, 0.022 mmoles) se trató en las

condiciones del método general de glicosidación 1. Se elaboró la reacción y se purificó en columna de cromatografía (Hex/AcOEt 8:2), para obtener el

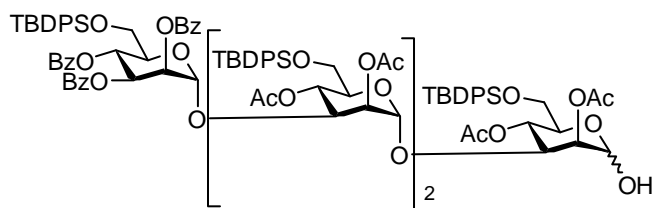


tetrasacárido **178a** (22 mg, 63 %) ¹H

RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99-6.93 (m, 70 $H_{aromáticos}$), 6.12 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 5.55-5.52 (m, 1H), 5.51 (dd, J = 10.1, 3.3 Hz, 1H, $H_{3''}$), 5.45-5.42 (m, 1H), 5.34 (d, J = 2.3 Hz, 1H, $H_{anomérico}$), 5.32 (s, 1H), 5.25 (s, 1H, $H_{anomérico}$), 5.21-5.18 (m, 1H, $H_{anomérico}$), 4.92-4.87 (m, 1H, $H_{anomérico}$), 4.50 (dd, J = 9.0, 3.4 Hz, 1H), 4.43 (ddd, J = 9.8, 7.2, 2.1 Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.13 (dt, J = 9.5, 4.8 Hz, 1H), 4.08-4.00 (m, 2H), 3.98-3.88 (m, 3H), 3.87-3.80 (m, 3H), 3.79-3.72 (m, 3H), 3.67 (dd, J = 9.3, 3.2 Hz, 1H), 3.53-3.47 (m, 1H), 3.40 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.01-2.98 (m, 2H), 1.00 (s, 9H), 0.97 (s, 18H), 0.91 (s, 9H) ¹³C RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 166.0, 165.6, 165.2 (x2), 165.0, 135.9, 135.8, 135.7, 135.6, 134.7, 133.6, 133.4, 133.3, 133.1, 132.9, 132.7, 132.5, 131.5, 130.2, 130.1, 130.0, 129.8, 129.7, 129.6, 129.5, 129.4, 129.4, 129.3, 129.0, 128.8, 128.5, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 127.3 (84 $C_{aromáticos}$), 101.8 ($C_{anomérico}$), 99.1 ($C_{anomérico}$), 98.4 ($C_{anomérico}$), 88.5 (C-1 $anomérico$), 81.6, 81.2, 73.1, 72.7, 72.5, 72.1, 71.9, 71.2, 70.6, 70.4, 69.7, 68.6, 68.3, 67.0, 65.9, 65.2, 65.0, 64.1, 61.6, 29.9, 27.1 (x3), 27.0 (x6), 26.7 (x3), 19.4 (x2), 19.3 (x2), HRMS: Encontrado 2248.8735 ($M+NH_4$)⁺, calculado 2248.8663 ($M+NH_4$)⁺

2,4-Di-O-acetil-3-O-[(2,4-Di-O-acetil-6-O-tertbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)(1 \rightarrow 3)(2,4-Di-O-acetil-6-O-tertbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)(1 \rightarrow 3)(2,3,4-Tri-O-benzoil-6-O-tertbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)]-6-O-tertbutildifenilsilil-D manopiranososa (179)

Se sometió el tetrasacárido **176a** al método general de acetilación con Ac₂O/Py (2 ml/1 ml), el



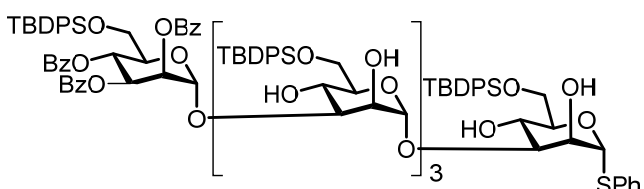
tetrasacárido resultante (rto. cuantitativo) (128 mg, 0.056 mmoles), se disolvió en una mezcla de acetona/agua (1 ml/0.04 ml). La disolución se enfrió a 0 °C, y se trató

con NBS (38 mg, 0.168 mmoles). La mezcla se agitó durante 1 hora dejando subir la temperatura hasta temperatura ambiente. Se diluyó con CH₂Cl₂, y se lavó con disolución acuosa saturada de NaHCO₃/Na₂S₂O₃. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El crudo resultante se purificó en columna (Hex/AcOEt 7:3), para dar el hemiacetal **179** (88 mg, 72 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.15-7.23 (m, 55 H_{aromáticos}), 6.43 (t, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.79 (t, *J* = 9.9 Hz, 1H), 5.69 (dd, *J* = 10.3, 3.2 Hz, 1H), 5.54 (dd, *J* = 3.2, 1.9 Hz, 1H), 5.35 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.29 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.22-5.20 (m, 1H, H_{anomérico}), 5.16 (dd, *J* = 3.2, 1.8 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H_{anomérico}), 5.07 (dd, *J* = 3.2, 1.9 Hz, 1H), 4.95 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H_{anomérico}), 4.93-4.91 (m, 1H, H_{anomérico}), 4.24-4.10 (m, 2H), 3.93 (dd, *J* = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 3.87-3.65 (m, 10H), 2.13 (s, 3H, OAc), 2.11 (s, 3H, OAc), 2.07 (s, 3H, OAc), 1.99 (s, 3H, OAc), 1.88 (s, 3H, OAc), 1.79 (s, 3H, OAc), 1.09 (s, 9H), 1.07 (s, 9H), 1.06 (s, 9H), 1.04 (s, 9H) ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 170.5, 170.3, 169.8, 169.8, 169.7, 165.8, 165.6, 165.4, 163.7, 136.1, 136.02, 136.00, 135.9, 135.8, 133.83, 133.78, 133.60, 133.55, 133.5, 133.4, 133.3, 133.14, 133.10, 130.3, 130.0, 129.9, 129.8, 129.70, 129.65, 129.58, 128.7, 128.6, 128.5, 127.9, 127.8, 127.7 (66 C_{aromáticos}, 99.3 (C_{anomérico}), 99.22 (C_{anomérico}), 99.15 (C_{anomérico}), 92.3 (C_{anomérico}), 76.5, 76.2, 74.6, 72.2 (x2), 72.1 (x2), 71.94, 71.87, 71.5, 71.3, 71.1 (x2), 70.9, 68.1, 67.0, 66.5, 65.9, 63.5, 62.6, 61.7 (x2), 45.9, 29.9, 21.22 (OAc), 21.15 (OAc), 21.1 (x2, OAc), 20.8 (x2, OAc), 19.6 (x3), 19.53 (x3), 19.48 (x6). Se disolvió el hemiacetal **179** en CH₂Cl₂ (4 ml), se enfrió a 0 °C la disolución, y se añadió DBU (15 μ L, 0.1 mmoles), y CNCCl₃ (12 μ L, 0.12 mmoles). Se agitó la reacción durante 3 horas manteniendo la temperatura a 0 °C. Se evaporó el disolvente, y el crudo se

cromatografió empleando una mezcla eluyente Hex/AcOEt 8:2, obteniéndose finalmente el TCA **180** (59 mg, 84%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) señal a 8.69 ppm (s, 1H, NH).

3-O-[(6-O-tertbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)(1 \rightarrow 3)(6-O-tertbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)(1 \rightarrow 3)(6-O-tertbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)(1 \rightarrow 3)(2,3,4-Tri-O-benzoil-6-O-tertbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)]-6-O-tertbutildifenilsilil-1-tio- α -D-manopiranósido de fenilo (181a**)**

Se sometió una mezcla de **160** (40 mg, 0.054 mmoles) y de **176b** (46 mg, 0.027 mmoles) al



procedimiento general de glicosidación

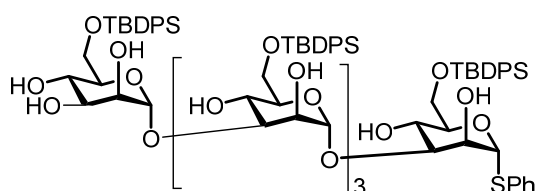
1. Tras la elaboración de la reacción de la forma habitual, y posterior cromatografía (Hex/AcOEt 7:3) se aisló

el producto glicosidado **181a** (21 mg 32%). Adicionalmente y según el método general de glicosidación 2, se trató una mezcla de 1 equiv. de **176b** (87 mg, 0.05 mmoles) y **160** (1equiv./adición, 37.2 mg, 0.05 mmoles), con 2 equiv./adición de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (12.7 μL , 0.1 mmoles). Tras dos adiciones de dador y ácido, y dejando subir la temperatura de la reacción desde -50°C a -30°C , se elaboró la reacción de la forma habitual. Se purificó el crudo de reacción por cromatografía en columna (Hex/AcOEt 7:3), obteniéndose de nuevo **181a** (47 mg 39%). $[\alpha]_{\text{D}}^{21}$: $+8.7^\circ$ (c 1.0, CHCl_3); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.06-7.18 (70 $\text{H}_{\text{aromáticos}}$), 5.92 (t, $J = 10.0$ Hz, 1H, OBz H4'''), 5.83 (dd, $J = 10.0, 3.2$ Hz, 1H, OBz H2'''), 5.75 (dd, $J = 3.2, 1.8$ Hz, 1H, BzO H3'''), 5.45 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{anomérico}}$), 5.26 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{anomérico}}$), 5.00 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{anomérico}}$), 4.94 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{anomérico}}$), 4.92-4.90 (m, 1H, $\text{H}_{\text{anomérico}}$), 4.53 (ddd, $J = 10.0, 5.8, 2.0$ Hz, 1H), 4.35-4.31 (m, 1H), 4.21-4.11 (m, 5H), 4.08-4.00 (m, 5H), 3.98-3.65 (m, 21H), 3.56-3.45 (m, 2H), 1.08 (s, 9H), 1.07 (s, 9H), 1.06 (s, 9H), 1.05 (s, 9H), 1.03 (s, 9H) ^{13}C -RMN (126 MHz, CDCl_3): δ 165.9, 165.8, 165.5, 135.9, 135.8, 135.7, 134.7, 133.5, 133.4, 133.2, 133.0, 132.9, 132.8, 132.5, 131.6, 130.2, 130.0, 129.9, 129.4, 129.3, 129.2, 129.1, 128.8, 128.6, 128.5, 128.1, 128.0, 127.9 (84 $\text{C}_{\text{aromáticos}}$), 101.8 ($\text{C}_{\text{anomérico}}$), 101.5 ($\text{C}_{\text{anomérico}}$), 101.4 ($\text{C}_{\text{anomérico}}$), 98.9 ($\text{C}_{\text{anomérico}}$), 98.2, 88.5 ($\text{C}-1_{\text{anomérico}}$), 81.4, 81.1, 80.9, 77.4, 73.2, 72.8, 72.4, 71.9, 71.3, 70.9 ($\text{C}-2'''$), 70.5 ($\text{C}-3'''$), 70.1, 69.7, 69.7, 68.4 ($\text{C}-4'''$), 67.5, 67.1, 66.8, 65.5, 65.2,

65.1, 64.3, 63.6, 63.4, 62.1, 29.9, 27.2 (x3), 27.1 (x6), 26.9 (x3), 19.5, 19.4 (x4); HRMS: 2442.9915 (M+NH₄)⁺

3-O-[(6-O-tertbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)(1 \rightarrow 3)(6-O-tertbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)(1 \rightarrow 3)(6-O-tertbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)]-6-O-tertbutildifenilsilil-1-tio- α -D-manopiranósido de fenilo (181b**)**

El derivado **181a** (61 mg, 0.025 mmoles) se trató en las condiciones del método general de

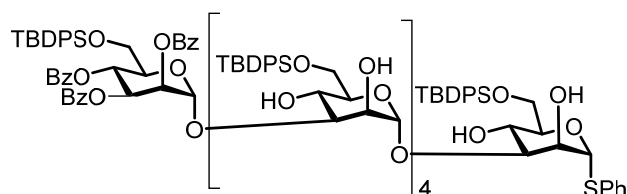


desbenzoilación 1. Se elaboró la reacción y tras hacer columna cromatográfica (Hex/AcOEt 2:8), se obtuvo el derivado desbenzoilado **181b** (47 mg, 90%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.71-

7.19 (55 H_{aromáticos}), 5.25 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H_{anomérico}), 5.11 (s, 1H, H_{anomérico}), 4.93 (s, 1H, H_{anomérico}), 4.92 (s, 1H, H_{anomérico}), 4.89 (s, 1H, H_{anomérico}), 4.34-4.31 (m, 1H), 4.19 (dt, J = 9.7, 4.9 Hz, 2H), 4.15-4.12 (m, 3H), 4.07 (s, 2H), 4.05-3.87 (m, 18H), 3.87- 3.80 (m, 4H), 3.80-3.46 (m, 11H), 1.06 (s, 9H), 1.05 (s, 9H), 1.04 (s, 9H), 1.03 (s, 18H) ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 135.9, 135.8, 135.7, 134.6, 133.3, 133.1, 132.9, 132.8, 132.7, 132.6, 131.6, 130.1, 130.0, 129.9, 129.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.4 (66 C_{aromáticos}), 101.7 (C_{anomérico}), 101.4 (C_{anomérico}), 101.3 (C_{anomérico}), 100.9 (C_{anomérico}), 88.4 (C-1 _{anomérico}), 80.9, 80.8, 80.6, 80.3, 78.4, 72.9, 72.8, 72.7 (x3), 71.7, 71.3, 70.7, 69.8 (x2), 69.6, 69.5, 68.4, 67.6, 67.5 (x2), 66.5 (x2), 65.4, 65.1, 27.1 (x9), 27.0 (x6), 19.4, 19.3 (x4); HRMS: Encontrado 2128.9137 (M+NH₄)⁺, calculado 2128.9058 (M+NH₄)⁺

3-O-[(6-O-tertbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)(1 \rightarrow 3)(6-O-tertbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)(1 \rightarrow 3)(6-O-tertbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)(1 \rightarrow 3)(2,3,4-tri-O-benzoil-6-O-tertbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)]-6-O-tertbutildifenilsilil-1-tio- α -D-manopiranósido de fenilo (182**)**

Se sintetizó este producto, siguiendo el método general de glicosidación 2, con una mezcla de

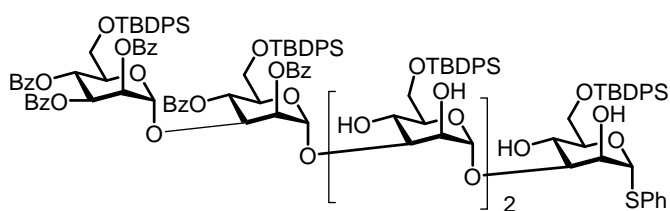


160 (10 mg, 0.013 mmoles) y **181b** (31 mg, 0.013 mmoles), y enfriando la disolución hasta -50 °C. Entonces se añadió $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (3.7 μL , 0.03 mmoles). Tras 10 minutos de reacción,

se hizo una nueva adición de ácido y dador, y tras observar por CCF que la reacción había terminado, se elaboró y se purificó el crudo de reacción por cromatografía (Hex/AcOEt 9:1), para obtener una fracción de 10 mg que contenía el hexasacárido. De esta fracción se hizo cromatografía en placa preparativa, obteniéndose finalmente el hexasacárido **182** puro (4.2 mg, 12%). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.08-7.18 (m, 80 $\text{H}_{\text{aromáticos}}$), 5.90 (t, J = 10.0 Hz, 1H, $\text{H-4}''''$), 5.83 (dd, J = 10.0, 3.2 Hz, 1H, $\text{H-3}''''$), 5.73 (dd, J = 3.2, 1.8 Hz, 1H, $\text{H-2}''''$), 5.45 (d, J = 1.8 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{anomérico}}$), 5.26 (d, J = 1.5 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{anomérico}}$), 4.98 (d, J = 1.9 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{anomérico}}$), 4.92 (d, J = 1.7 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{anomérico}}$), 4.89 (d, J = 1.7 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{anomérico}}$), 4.88 (d, J = 1.6 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{anomérico}}$), 4.52 (ddd, J = 9.9, 5.9, 1.9 Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.22-3.60 (m, 14H), 1.07 (s, 18H, (x2)), 1.06 (s, 9H), 1.05 (s, 9H), 1.04 (s, 9H), 1.02 (s, 9H) ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 165.6, 165.9, 135.7, 135.6, 135.5, 134.5, 133.8, 133.7, 133.5, 133.4, 133.3, 133.2, 133.0, 132.9, 132.8, 132.7, 132.6, 132.3, 131.4, 129.9, 129.8, 129.7, 129.7, 129.7, 129.1, 129.0, 128.9, 128.6, 128.4, 128.3, 127.8, 127.8, 127.7, 127.6 (90 $\text{C}_{\text{aromáticos}}$), 101.6 ($\text{C}_{\text{anomérico}}$), 101.4 ($\text{C}_{\text{anomérico}}$), 101.2 (x2) ($\text{C}_{\text{anomérico}}$, (x2)), 98.6 ($\text{C}_{\text{anomérico}}$), 88.3 ($\text{C-1}_{\text{anomérico}}$), 81.3, 81.1 (x2), 81.0 (x3), 80.9, 80.7, 73.2, 72.9, 72.8, 72.4, 71.3, 71.2, 70.9 ($\text{C-3}''''$), 70.4 ($\text{C-2}''''$), 70.0 (x2), 69.7 (x2), 69.6 (x2), 69.3, 68.3 (x2), 67.4, 67.3 (x2), 67.2, 67.1, 66.8 ($\text{C-4}''''$), 65.5 (x2), 65.1, 65.0 (x2), 63.4, 29.9, 27.2 (x3), 27.1 (x9), 27.0 (x3), 26.9 (x3), 19.4, 19.3 (x4).; HRMS: Encontrado ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 2844.1492, Calculado ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$ 2844.1613

3-O-[(6-O-tertbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)(1 \rightarrow 3)(6-O-tertbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)(1 \rightarrow 3)(2,3,4-Tri-O-benzoil-6-O-tertbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)]-6-O-tertbutildifenilsilil-1-tio- α -D-manopiranosido de fenilo (183)

Una mezcla de **177** (60 mg, 0.044 mmoles), y. **175b** (28 mg, 0.022 mmoles) se sometió al



método general de glicosidación 1.

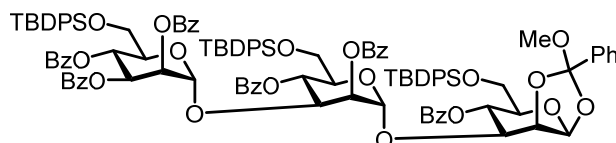
Se purificó el crudo de reacción por cromatografía (Hex/AcOEt 8:2), para finalmente obtener el tetrasacárido

183 (6 mg, 27 %). ^1H RMN (500

MHz, CDCl_3) δ 8.04-7.16 (m, 80 $\text{H}_{\text{aromáticos}}$), 6.18 (t, $J = 10.1$ Hz, 1H), 5.60-5.56 (m, 2H, H_3''''), 5.50 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H), 5.40 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{anomérico}}$), 5.31 (s, 1H, $\text{H}_{\text{anomérico}}$), 5.26 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{anomérico}}$), 4.94 (s, 2H, 2 x $\text{H}_{\text{anomérico}}$), 4.56 (dd, $J = 8.9, 3.3$ Hz, 1H), 4.47 (ddd, $J = 9.7, 7.0, 2.1$ Hz, 1H), 4.33 (s, 1H), 4.21 (d, $J = 3.3$ Hz, 2H), 4.20- 3.85 (m, 12H), 3.84- 3.67 (m, 8H), 3.60-3.43 (m, 3H), 3.06- 2.95 (m, 3H), 1.08 (s, 9H), 1.05 (s, 18H), 1.02 (s, 9H), 0.98 (s, 9H) ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 166.0, 165.6, 165.2, 165.1, 165.0, 135.9, 135.8, 135.67, 135.6, 134.7, 133.6, 133.4, 133.3, 133.1, , 133.0, 132.9, 132.9, 132.8, 132.7, 132.5, 130.1, 130.1, 130.1, 130.0, 130.0 130.0, 130.0, 129.8, 129.7, 129.6, 129.5, 129.4, 129.4, 129.2, 129.0, 128.8, 128.5, 128.5, 128.4, 128.3, 128.0, 127.9, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 127.3 (96 $\text{C}_{\text{aromáticos}}$), 101.8 ($\text{C}_{\text{anomérico}}$), 101.5 ($\text{C}_{\text{anomérico}}$), 98.4 ($\text{C}_{\text{anomérico}}$), 98.3 ($\text{C}_{\text{anomérico}}$), 88.4 ($\text{C}-1_{\text{anomérico}}$), 81.5, 81.3, 80.9, 73.2, 72.9, 72.7, 72.5, 72.1, 71.9, 71.3, 70.5, 70.4, 69.8, 69.5, 68.5, 68.3, 67.3, 66.9, 65.9, 65.4, 65.3, 65.0, 64.1, 61.6, 29.9, 27.1 (x6), 27.0 (x3), 26.9 (x3), 26.7 (x3), 19.4, 19.3 (x4) HRMS: 2649.0369 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$

4-O-benzoil-3-O-(2,4-Di-O-benzoil-6-O-terbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)(1 \rightarrow 3)(2,3,4-Tri-O-benzoil-6-O-terbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)-6-O-terbutildifenilsilil-1,2-O-[1-(metoxi)-benciliden]- β -D-manopiranósido (184)

Se trató el trisacárido **175a** (157 mg, 0.097 mmoles) en las condiciones del procedimiento

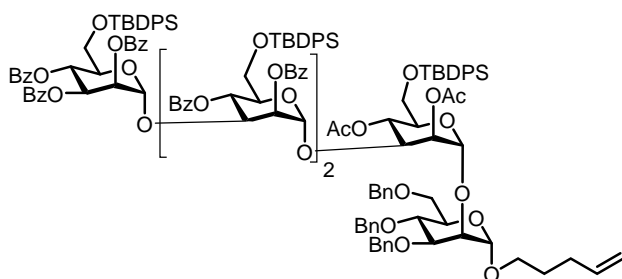


general de benzoilación 1, para dar lugar al producto **175d** (149 mg, 76%). Este se disolvió en CH_2Cl_2 a 0°C , se protegió de

la luz, y se le adicionó gota a gota, un equiv. de Br_2 (15.42 μL , 0.314 mmoles). Tras observar por CCF (Hex/AcOEt 8:2) que la reacción había terminado, se neutralizó la reacción con disolución acuosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3/\text{NaHCO}_3$. Se separaron las fases y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío. Este material fue directamente usado en la posterior reacción sin purificación. Así, el residuo resultante fue disuelto en acetonitrilo (1 mL), y se añadió tamiz molecular 4 Å activado, NaHCO_3 (13 mg), NBu_4Br (17 mg), y metanol (31 μL) de acuerdo con el procedimiento descrito.¹⁴³ Tras 16 h a temperatura ambiente, y observar por CCF que la reacción había terminado, se filtró el tamiz, se evaporó el disolvente y se purificó el crudo de reacción en Hex/AcOEt 9:1, aislando el trisacárido ortoéster **184** (107 mg, 76% en dos etapas) $[\alpha]_{\text{D}}^{25}:-109.8$ ($c = 0.7$, CHCl_3); ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.03-6.91 (65 $\text{H}_{\text{aromáticos}}$), 6.09 (t, $J = 10.1$ Hz, 1H), 5.92 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H), 5.51 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 5.47 (dd, $J = 10.3$, 3.2 Hz, 1H, H_3''), 5.37 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{anomérico}}$), 5.26 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 5.22-5.21 (m, 1H), 5.20 (s, 1H, $\text{H}_{\text{anomérico}}$) 5.06 (s, 1H, $\text{H}_{\text{anomérico}}$), 4.77- 4.73 (m, 1H), 4.41 (dd, $J = 9.2$, 3.3 Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.14 (dd, $J = 9.8$, 4.0 Hz, 1H), 3.89-3.82 (m, 5H), 3.63 (d, $J = 4.1$ Hz, 2H), 3.57 (dt, $J = 8.5$, 4.1 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H, OMe), 0.97 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.83 (s, 9H) ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 165.3 (x2), 165.0 (x2), 164.9, 164.7, 136.0, 135.8, 135.6, 135.5, 134.8, 133.3, 133.2, 133.1, 133.0, 132.9, 132.8, 132.6, 130.1, 130.0, 129.9, 129.8, 129.7, 129.6, 129.5, 129.4, 129.2, 129.1, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4, 127.3, 126.7 (78 $\text{C}_{\text{aromáticos}}$), 122.7 (C-7), 99.5 ($\text{C}_{\text{anomérico}}$), 98.5 ($\text{C}_{\text{anomérico}}$), 97.9 ($\text{C}_{\text{anomérico}}$), 77.7, 75.2, 71.9, 71.6, 71.5, 70.1, 70.4, 67.9, 67.6, 67.0, 66.3, 65.5, 63.4, 62.5, 60.9, 59.0, 26.8 (x3), 26.6 (x6), 19.3, 19.1, 19.0.; HRMS: Encontrado 1979.7505 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$, calculado 1979.7583 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$

3,4,6-tri-O-bencil-2-O-[(2,4-Di-O-acetil-6-O-terbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)(1 \rightarrow 3)(2,4-Di-O-benzoil-6-O-terbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)(1 \rightarrow 3)(2,4-Di-O-benzoil-6-O-terbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)(1 \rightarrow 3)(2,3,4-Tri-O-benzoil-6-O-terbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)]- α -D-manopiranosido de 4-pentenilo (185c**)**

Se trató una mezcla de **184** (76 mg, 0.039mmoles) y **165b** (18 mg, 0.019 mmoles) siguiendo el



procedimiento habitual de glicosidación

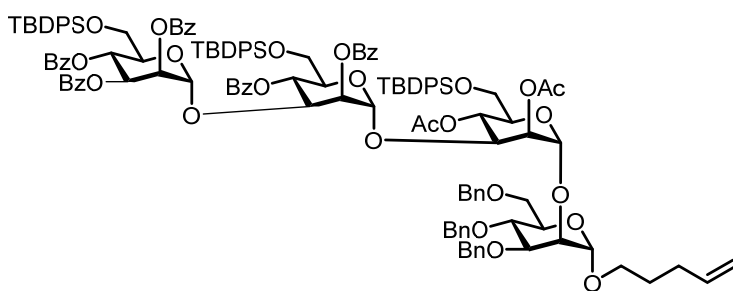
1. Tras elaborar y cromatografiar el crudo de reacción (Hex/AOEt 8:2) se obtuvo el tetrasacárido **185a** (14 mg, 27 %). Para su caracterización, se acetiló según el método general

descrito, dando lugar a **185c** (14 mg, rendimiento cuantitativo,) $[\alpha]_D^{25} = -54.3$ (*c* 1.1, CHCl₃); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.01-6.82 (m, 90 H_{aromáticos}), 6.18 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.06 (m, 2H), 5.67 (m, 1H, H_d), 5.48 (dd, *J* = 10.3, 3.1 Hz, 1H), 5.33 (dd, *J* = 3.4, 1.8 Hz, 1H), 5.28 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 5.21-5.19 (m, 1H), 5.20 (s, 1H, H_{anomérico}), 5.16 (s, 1H, H_{anomérico}), 5.09 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H, H_{anomérico}), 4.89 (dd, *J* = 17.1, 1.8 Hz, 1H), 4.87-4.82 (m, 2H, 2 x H_e), 4.79 (s, 1H, H_{anomérico}), 4.64 (s, 1H, H_{anomérico}), 4.59 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H, -OCH₂Ph), 4.53 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, -OCH₂Ph), 4.47 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, -OCH₂Ph), 4.39 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, -OCH₂Ph), 4.32 (dd, *J* = 10.0, 3.2 Hz, 1H, -OCH₂Ph), 4.23 (dd, *J* = 9.8, 3.1 Hz, 1H, -OCH₂Ph), 4.20-4.14 (m, 2H), 4.07 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J* = 3.1, 1.9 Hz, 1H), 3.88-3.82 (m, 3H), 3.76-3.46 (m, 6H), 3.36-3.28 (m, 2H), 3.21-3.12 (m, 3H), 2.84-2.79 (m, 1H), 2.10 (s, 3H, OAc), 1.98-1.90 (m, 2H, H_c), 1.84 (s, 3H, OAc), 1.52-1.47 (m, 2H, H_b), 1.00 (s, 9H), 0.92 (s, 18H), 0.89 (s, 9H) ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 170.0, 169.8, 165.4, 165.2, 165.1, 164.9, 164.9, 164.8, 164.6, 138.4, 138.3, 138.2, 138.0 (C_d), 135.7, 135.6, 135.5, 135.4, 133.4, 133.2, 133.1, 133.0, 132.9, 132.8, 132.7, 132.6, 132.5, 130.2, 130.0, 129.9, 129.8, 129.7, 129.6, 129.5, 129.4, 129.3, 129.2, 129.2, 129.1, 128.5, 128.4, 128.3, 128.3, 128.2, 128.1, 128.0, 127.7, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4, 127.3, 127.2 (108 C_{aromáticos}), 114.8 (C_e), 99.1 (C_{anomérico}), 98.8 (C_{anomérico}), 98.7 (C_{anomérico}), 98.5 (C_{anomérico}), 98.2 (C_{anomérico}), 79.6, 75.4, 75.0, 74.8, 74.5, 73.2 (x3), 72.2, 71.9 (x2), 71.7 (x3), 71.5, 71.0, 70.7, 70.6, 69.5, 67.8, 67.0 (x2), 66.6, 66.0, 65.4, 63.1, 61.5, 61.1, 60.8, 30.3 (C_c),

29.7, 28.6 (C_b), 26.8 (x3), 26.7 (x6), 26.6 (x3), 21.1 (OAc), 20.6 (OAc), 19.3, 19.2 (x2), 19.1.; HRMS: 2951.2166 ($M+NH_4$)⁺

3,4,6-tri-O-bencil-2-O-[(2,4-Di-O-acetil-6-O-terbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)(1 \rightarrow 3)(2,4-Di-O-benzoil-6-O-terbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)(1 \rightarrow 3)(2,3,4-Tri-O-benzoil-6-O-terbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)]- α -D-manopiranosido de 4-pentenilo (186c)

Una mezcla de **177** (108mg, 0.08mmoles), y **165b** (37 mg, 0.04 mmoles) se sometió al



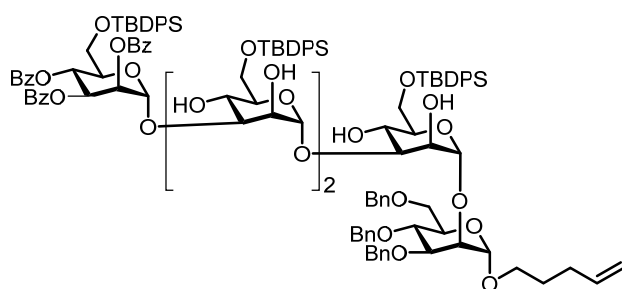
procedimiento general de glicosidación 1. Tras la elaboración habitual del crudo de reacción, y cromatografía en Hex/AcOEt 8:2, se obtuvo el tetrasácarido **186** (56 mg,

63 %). Para su caracterización, se acetiló éste último según el procedimiento habitual, para dar **186c** (57 mg rendimiento cuantitativo,) [α]_D²¹: -62.0° (c = 0.3, CHCl₃); ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.18-6.96 (m, 70 $H_{aromáticos}$), 6.32-6.23 (m, 2H, H-4'', H-4'''), 5.74 (m, 1H, H_d), 5.64 (dd, J = 10.3, 3.1 Hz, 1H, -H-3'''), 5.39 (dd, J = 3.1, 2.0 Hz, 1H, H-2'''), 5.36 (dd, J = 3.6, 1.9 Hz, 1H), 5.31-5.35 (m, 1H, H-4'), 5.29 (dd, J = 3.3, 1.9 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H, $H_{anomérico}$), 5.22 (d, J = 1.9 Hz, 1H, $H_{anomérico}$), 5.12 (d, J = 1.8 Hz, 1H, $H_{anomérico}$), 4.99-4.90 (m, 2H, 2 x H_e), 4.85 (d, J = 1.9 Hz, 1H, $H_{anomérico}$), 4.67 (d, J = 10.7 Hz, 1H, -OCH₂Ph), 4.66 (d, J = 11.7 Hz, 1H, -OCH₂Ph), 4.60 (d, J = 11.8 Hz, 1H, -OCH₂Ph), 4.55 (d, J = 12.1 Hz, 1H, -OCH₂Ph), 4.47 (d, J = 12.1 Hz, 1H, -OCH₂Ph), 4.39 (dd, J = 10.0, 3.2 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 10.7 Hz, 1H, -OCH₂Ph), 4.21 (dd, J = 9.7, 3.4 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.06-4.00 (m, 3H), 3.94 (ddd, J = 10.4, 5.5, 2.2 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 8.6, 3.0 Hz, 1H), 3.84-3.49 (m, 9H), 3.27-3.21 (m, 2H), 2.11 (s, 3H, OAc), 2.04-1.97 (m, 2H, 2 x H_c), 1.89 (s, 3H, OAc), 1.62-1.52 (m, 2H, 2 x H_b), 1.06 (s, 9H), 1.01 (s, 9H), 0.99 (s, 9H) ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 170.0, 169.9, 165.7, 165.3, 165.2, 165.0, 164.9, 138.6, 138.4, 138.3, 138.2 (C_d), 135.9, 135.8, 135.7, 135.6, 133.5, 133.3, 133.2, 133.1, 130.3, 130.1, 129.9, 129.8, 129.7, 129.6, 129.5, 129.4, 128.7, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5 (84 $C_{aromáticos}$), 114.7 (C_e), 99.4 ($C_{anomérico}$), 99.1 ($C_{anomérico}$), 98.9 ($C_{anomérico}$), 98.8

($C_{anomérico}$), 79.8, 75.9, 75.2, 74.9, 73.4 (x2), 72.2, 72.1 (x3), 71.9 (x2) (C-4'), 71.2, 70.8 (x2) (C-3''', C-2'''), 69.7, 67.9, 67.2 (x2), 66.7 (C-4'''), 65.7 (C-4''), 63.3, 61.4, 32.1, 30.4 (C_c), 29.9, 28.8 (C_b), 27.0 (x3), 26.9 (x3), 26.8 (x3), 21.2 (AcO), 20.8 (AcO), 19.4, 19.4, 19.3; HRMS: 2341.9294 ($M+NH_4$)⁺

3,4,6-tri-O-bencil-2-O-[(6-O-terbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)(1 \rightarrow 3)(6-O-terbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)(1 \rightarrow 3)(6-O-terbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)(1 \rightarrow 3)(2,3,4-Tri-O-benzoil-6-O-terbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)]- α -D-manopiranósido de 4-pentenilo (187)

Una mezcla de **177** (9 mg, 0.012 mmoles), y de **173b** (10 mg, 0.006 mmoles) se sometió a las

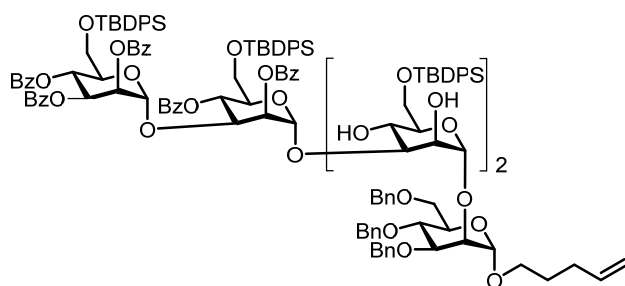


condiciones del método general de glicosidación 1. Tras elaboración y purificación por cromatografía (Hex/AcOEt 8:2) del crudo de reacción, se obtuvo una fracción de 6 mg que contenía el pentasacárido **187**. Tras

hacer una cromatografía en placa preparativa de esta fracción (Hex/AcOEt 8:2) se obtuvo el pentasacárido **187** puro (4 mg, 29%) ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.08-7.12 (m, 70 $H_{aromáticos}$), 5.92 (t, J = 10.0 Hz, 1H, H-4'''), 5.85 (dd, J = 10.0, 3.2 Hz, 1H, H-3'''), 5.77-5.69 (m, 2H, H_d , H-2'''), 5.45 (s, 1H, $H_{anomérico}$), 5.19 (s, 1H, $H_{anomérico}$), 5.01 (s, 1H, $H_{anomérico}$), 4.95 (dd, J = 17.1, 1.7 Hz, 1H), 4.91-4.89 (m, 3H, $H_{anomérico}$, 2 x H_e), 4.84 (s, 1H, $H_{anomérico}$), 4.76 (d, J = 10.7 Hz, 1H, -OCH₂Ph), 4.67 (d, J = 11.5 Hz, 1H, -OCH₂Ph), 4.61 (d, J = 12.2 Hz, 1H, -OCH₂Ph), 4.54 (d, J = 12.1 Hz, 1H, -OCH₂Ph), 4.53 (d, J = 11.5 Hz, 1H, -OCH₂Ph), 4.38 (d, J = 10.7 Hz, 1H, -OCH₂Ph), 4.23-4.20 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.09-4.08 (m, 2H), 4.05 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.03-4.01 (m, 1H), 4.00 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 3.96-3.93 (m, 2H), 3.91-3.85 (m, 6H), 3.83-3.65 (m, 10H), 3.61 (dt, J = 9.4, 6.8 Hz, 1H), 3.29-3.21 (m, 1H), 2.04-1.98 (m, 2H, H_c), 1.57-1.51 (m, 2H, H_b), 1.07 (s, 9H), 1.07 (s, 9H), 1.02 (s, 9H), 0.97 (s, 9H); HRMS: Encontrado 2451.0723 ($M+NH_4$)⁺, calculado 2451.0669 ($M+NH_4$)⁺

3,4,6-tri-*O*-bencil-2-*O*-[(6-*O*-terbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)(1 \rightarrow 3)(6-*O*-terbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)(1 \rightarrow 3)(6-*O*-terbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)(1 \rightarrow 3)(2,4-Di-*O*-benzoil-6-*O*-terbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)(1 \rightarrow 3)(2,3,4-Tri-*O*-benzoil-6-*O*-terbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)]- α -D-manopiranosido de 4-pentenilo (188**)**

Una mezcla de **177** (22 mg, 0.016 mmoles), y **172b** (10 mg, 0.008 mmoles) se trató en las



condiciones del método general de glicosidación 1. La reacción se elaboró, y se purificó el crudo de reacción por cromatografía (Hex/AcOEt 8:2), de la cual se obtuvo una fracción de 6 mg con el

pentasacárido **188**. De esta fracción impura, se hizo una cromatografía en placa preparativa (Hex/AcOEt 8:2), para obtener finalmente el pentasacárido **188** puro (4.8 mg, 23%) ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 8.05-7.02 (m, 80 $\text{H}_{\text{aromáticos}}$), 6.19 (t, $J = 10.1$ Hz, 1H, $\text{H-4}''$), 5.72 (m, 1H, H_d), 5.68-5.62 (m, 1H, $\text{H-4}''''$), 5.58 (dd, $J = 10.2, 3.2$ Hz, 1H, $\text{H3}''''$), 5.49 (s, 1H, $\text{H-2}''$), 5.41 (s, 1H, $\text{H}_{\text{anomérico}}$), 5.38 (s, 1H, $\text{H-2}''''$), 5.30 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{anomérico}}$), 5.23 (s, 1H, $\text{H}_{\text{anomérico}}$), 4.98-4.93 (m, 2H), 4.92 (s, 1H, $\text{H}_{\text{anomérico}}$), 4.91-4.88 (m, 2H, 2 x H_e), 4.85 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, $\text{H}_{\text{anomérico}}$), 4.78 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 4.68 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 4.62 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 4.57-4.55 (m, 1H), 4.54 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 4.53 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 4.45 (ddd, $J = 9.4, 6.8, 2.1$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 4.30 (s, 1H), 4.21-4.14 (m, 3H), 4.10 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.00-3.86 (m, 7H), 3.86-3.68 (m, 10H), 3.65-3.54 (m, 2H), 3.50-3.41 (m, 1H), 3.25 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.16 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.04-1.95 (s, 2H, 2 x H_c), 1.57-1.53 (m, 2H, 2 x H_b), 1.06 (s, 9H), 1.01 (s, 9H), 0.98 (s, 18H) ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 166.0, 165.5, 165.2, 165.1, 165.0, 138.6, 138.6, 138.4, 138.2 (C_d), 135.9, 135.8, 135.7, 135.6, 133.6, 133.4, 133.3, 133.1, 133.0, 132.9, 132.8, 132.7, 132.5, 130.2, 130.1, 130.0, 129.8, 129.7, 129.6, 129.5, 129.4, 129.3, 128.8, 128.5, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.8, 127.7, 127.6 (96 $\text{C}_{\text{aromáticos}}$), 114.9 (C_e), 101.2 ($\text{C}_{\text{anomérico}}$), 100.8 ($\text{C}_{\text{anomérico}}$), 99.3 ($\text{C}_{\text{anomérico}}$), 99.1 ($\text{C}_{\text{anomérico}}$), 98.3 ($\text{C}_{\text{anomérico}}$), 81.5, 81.4, 80.3, 75.3, 75.2, 73.4 (x2), 73.0, 72.8,

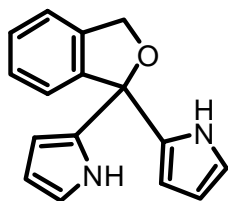
72.4, 72.4, 72.1 (x3), 71.9, 70.6, 70.4, 70.0, 69.7, 69.2, 68.5, 67.2 (x2), 67.1 (x2), 66.9, 65.9, 65.2, 65.0, 63.9, 61.6, 30.4, 29.9, 27.1 (x3), 26.9 (x6), 26.7 (x3), 19.4, 19.3 (x2), 19.0; HRMS: Encontrado 2659.1171 (M+NH₄)⁺, calculado 2659.1194 (M+NH₄)⁺

5.4.4 Compuestos del Capítulo 4

Los derivados BODIPYs **194** y **195** se encuentran descritos en la patente realizada por nuestro grupo de investigación²⁹⁴

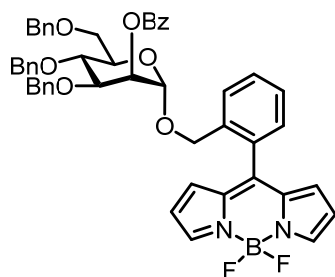
2,2'-(1,3-dihidroisobenzofuran-1,1-diil)-bis(1H-pirrol) (**192**)

Sobre tamiz molecular de 4 Å previamente activado, se añadieron 737 mg de la ftalida **189** (5.23 mmoles), y 15 ml de CH₂Cl₂ seco. A esta disolución, se adicionaron 0.9 equivalentes de tetrafluoroborato de trietiloxonio (Sal de Meerwein) (930 mg, 4.89 mmoles), disueltos en otros 5 ml de CH₂Cl₂. Tras 24 horas de reacción a temperatura ambiente, se enfrió la reacción a 0 °C, y se añadieron 10 equivalentes de pirrol **190** (3.33 ml, 48.94 mmoles), y se agitó la reacción durante una noche a temperatura ambiente. Después de observar por CCF que la reacción había finalizado, se elaboró la reacción, diluyendo con CH₂Cl₂, y lavando con solución acuosa saturada de NaHCO₃. Se separaron las dos fases, y la fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió (Hex/AcOEt 85:15) y se obtuvo el dipirrometano **192** (748 mg, 69%). Este producto fue recristalizado de una mezcla de Hexano/AcOEt, p.f.: 71-73 °C. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (bs, 2H, NH (x2)), 7.40-7.19 (m, 4H_{aromáticos}), 6.72 (td, *J* = 2.7, 1.5 Hz, 2H), 6.13 (dt, *J* = 3.5, 2.6 Hz, 2H), 5.93 (ddd, *J* = 3.5, 2.6, 1.6, 2H) 5.11 (s, 2H) ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 143.0, 139.1, 133.3, 128.3, 127.8 (6 C_{aromáticos}), 123.3, 121.2, 118.4, 108.5 (x2), 107.8 (x2), 85.7 (x2), 71.2 HRMS: Encontrado 251.11764 (M+H)⁺, calculado 251.11789 (M+H)⁺



3,4,6-Tri-*O*-bencil-2-*O*-benzoil- α -D-manopiranosido de 2-(4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-8-il) bencilo (**196**)

El producto **196** se sintetizó siguiendo el método general de glicosidación 1, empleando el dador

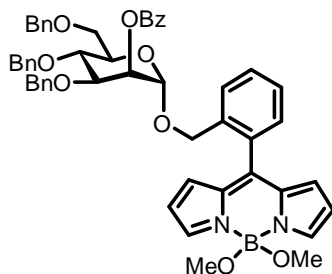


12 (0.178 mmoles, 100 mg), y el aceptor **194** (26 mg, 0.088 mmoles). Se cromatografió el crudo de reacción (Hex/ AcOEt 85:15), para obtener el producto glicosidado **196** (64 mg, 80%)
 ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.05-7.16 (m, 24 $\text{H}_{\text{aromáticos}}$), 6.68 (dd, $J = 12.4, 4.2$ Hz, 2H), 6.47 (dd, $J = 4.2, 1.8$ Hz, 1H), 6.33 (dd, $J = 4.3, 1.8$ Hz, 1H), 5.40 (dd, $J = 3.1, 1.9$ Hz, 1H, H-1),

4.86 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.72-4.65 (m, 3H), 4.52-4.42 (m, 4H), 4.37 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 4.01 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.88-3.75 (m, 3H), 3.58 (dd, $J = 10.9, 1.9$ Hz, 1H), 3.50-3.44 (m, 1H) ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 165.7, 145.3, 145.2, 144.8, 138.7, 138.6, 138.2, 135.7, 135.4, 133.2, 132.9, 132.6, 131.2, 131.0, 131.0, 130.2, 130.1, 130.0, 129.0, 128.5, 128.4, 128.2, 127.9, 127.7, 127.6 (30 $\text{C}_{\text{aromáticos}}$), 119.2, 118.8, 97.5 (C-1), 78.1, 75.3, 74.1, 73.5, 72.0, 71.6, 68.8 (x3), 68.3, 67.3, 51.1, 29.8 ^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3) δ -145.44 (ddd, $J = 57.9, 28.9, 13.0$ Hz) HRMS: Encontrado 852.36969 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$, calculado 852.37407 ($\text{M}+\text{NH}_4$) $^+$, encontrado 857.32429 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, calculado 857.32947 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

3,4,6-Tri-*O*-bencil-2-*O*-benzoil- α -D-manopiranosido de 2-(4,4-dimetoxi-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-8-il) bencilo (**198**)

Siguiendo el método general de desbenzoilación 1, se disolvió el producto **196** (60 mg, 0.087

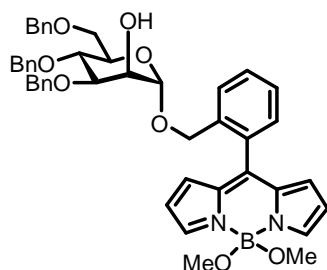


mmoles) se trató en las condiciones del método general de desbenzoilación 1. Tras la purificación en columna (Hex/AcOEt 6:4), se obtuvo el producto **198** (56 mg, 78%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.04-7.12 (m, 24 $\text{H}_{\text{aromáticos}}$), 6.66 (ddd, $J = 10.4, 4.2, 1.1$ Hz, 2H), 6.48 (ddd, $J = 4.2, 1.8, 0.7$ Hz, 1H), 6.43 (ddd, $J = 4.2, 1.8, 0.7$ Hz, 1H), 5.42 (dd, $J = 3.1, 2.0$ Hz, 1H), 4.87-

4.77 (m, 2H), 4.74-4.60 (m, 3H), 4.51-4.36 (m, 4H), 4.04 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.98-3.88 (m, 1H), 3.78 (dd, $J = 10.6, 3.5$ Hz, 1H), 3.66-3.53 (m, 2H) 3.12 (s, 3H), 3.03 (s, 3H); ^{19}F RMN (376 MHz, CDCl_3): Ausencia de señales; HRMS: Encontrado 881.35690 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 827.35210 ($\text{M}-\text{MeO}$) $^+$

3,4,6-Tri-O-bencil- α -D-manopiranosido de 2-(4,4-dimetoxi-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-8-il) bencilo (**200**)

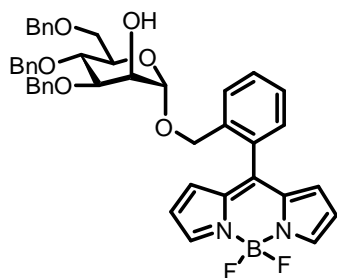
Se trató el producto **196** (80 mg, 0.096 mmoles) con la mezcla MeONa/MeOH para su desbenzoilación, calentando a $65\text{ }^\circ\text{C}$, durante 1 hora. Tras este tiempo, y al observar por CCF la desaparición del producto de partida, se añadió NH_4Cl sólido para neutralizar el MeONa empleado, y se agitó durante 15 minutos más. Después, se filtró y evaporó el disolvente. Se cromatografió el crudo de reacción (Hex/ AcOEt 3:7), obteniéndose el producto **200** (56 mg, 78%). ^1H



RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.88-7.03 (19 $\text{H}_{\text{aromáticos}}$), 6.68 (dd, $J = 4.2, 1.3$ Hz, 1H), 6.60 (dd, $J = 4.2, 1.3$ Hz, 1H), 6.42 (dt, $J = 4.3, 1.8$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, OCH_2Ph), 4.59-4.35 (m, 9H, H-1, H-1a (x2), OCH_2Ph (x5)), 3.78-3.50 (m, 6H), 3.38-3.33 (m, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.06 (s, 3H); ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 152.8, 144.9, 144.5, 136.6, 135.7, 133.6, 130.4, 130.0, 129.7, 129.4, 128.5, 128.4, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7 (24 $\text{C}_{\text{aromáticos}}$), 118.5, 118.1, 100.6 (C-1), 79.9, 75.2, 74.1, 73.6, 71.7, 71.4, 69.1, 68.5, 68.3, 67.3, 50.3 (OMe), 49.8 (OMe). HRMS: Encontrado 777.33546 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, calculado 777.33254 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$

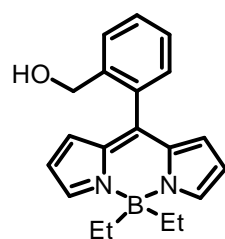
3,4,6-Tri-O-bencil- α -D-manopiranosido de 2-(4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-8-il) bencilo (**199**)

Una mezcla de **12** (81 mg, 0.143 mmoles) y **200** (54 mg, 0.072 mmoles) en CH_2Cl_2 (4 ml) se trató la mezcla en las condiciones del método general de glicosidación 1. Se cromatografió el crudo de reacción (Hex/ AcOEt 7:3), obteniendo una fracción de mezcla que contenía el



producto glicosidado **201** (19 mg, 20%)³³³ y el producto **199** (29 mg, (56%). Datos para **199**: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91-7.12 (m, 19 H_{aromáticos}), 6.69 (dd, *J* = 17.7, 4.2 Hz, 2H), 6.46–6.37 (m, 2H), 4.74 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, OCH₂Ph), 4.68-4.39 (m, 10H, OCH₂Ph (x5), H-1a (x2), H-1) 3.75 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.67 (dt, *J* = 2.9, 1.5 Hz, 1H), 3.64 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.59 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 3.56 (dd, *J* = 4.2, 2.7 Hz, 1H), 3.54-3.45 (m, 1H); ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 146.4, 145.0, 144.5, 138.6, 138.5, 138.2, 136.2, 135.7, 135.3, 132.9, 131.2, 131.1, 130.5, 130.1, 129.8, 128.7, 128.5, 128.2, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.8 (24 C_{aromáticos}), 119.0, 118.7, 99.3 (C-1), 80.2, 75.3, 74.1, 73.6, 71.8, 71.6, 68.9, 67.9, 67.7.; ¹⁹F RMN (376 MHz, CDCl₃) δ -144.19 (ddd, *J* = 104.3, 58.5, 29.1 Hz), -146.31 (ddd, *J* = 104.1, 57.1, 28.2 Hz). HRMS: Encontrado 748.3378 (M+NH₄)⁺, calculado 748.3371 (M+NH₄)⁺

4,4-difluoro-8-(2-hidroximetil)-fenil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (**204**)



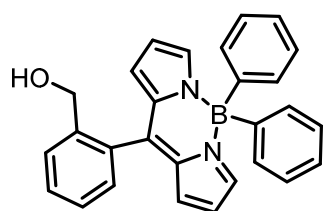
Para la elaboración del producto **204**, se preparó en primer lugar una disolución 3M de ioduro de etil magnesio (EtMgI), adicionando 144 mg de magnesio (Mg) (previamente activado a 200 °C) a 2 ml de éter etílico. Esta suspensión, se enfrió a 0 °C, se le agregó gota a gota ioduro de etilo (EtI) (0.44 ml, 3 mmoles), y se agitó. Por otro lado, se disolvió en CH₂Cl₂ (3 mL) el producto **194** (42 mg, 0.140 mmoles). A esta disolución se añadió 6 equiv. de BF₃·Et₂O (18 µL, 0.84 mmoles) y 0.28 ml gota a gota de la solución de EtMgI preparada anteriormente. A las 3 horas, se elaboró la reacción diluyendo con CH₂Cl₂, lavando con agua, y separando las dos fases. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se evaporó. El residuo se cromatografió en alúmina neutra (Hex/AcOEt 8:2), para aislar el producto **204** (20 mg, 44 %). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69-7.32 (m, 4H), 6.59 (dd, *J* = 4.2, 1.3 Hz, 2H), 6.51 (dd, *J* = 4.3, 1.7 Hz, 2H, H-2b, H-6b), 4.55 (s, 2H, H-1a (x2)), 0.91-0.77 (m, 2H), 0.73 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 0.64 (q, *J* = 8.1, 7.7 Hz, 2H), 0.50 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 0.46 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H) ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 144.6, 142.7 (x2), 139.6, 137.9, 134.9, 133.0, 129.9, 129.7, 128.0, 127.1, 126.5,

³³³ Cantidades y porcentajes estimados sobre la relación de integrales en ¹H-RMN de la mezcla obtenida de los productos **201** y **199**

117.7 (x2) (C-2b, C-6b), 63.1 (C-1a), 29.9 (x2), 9.0, 8.8. HRMS: Encontrado 319.19782 (M+H)⁺, calculado 319.19798 (M+H)⁺

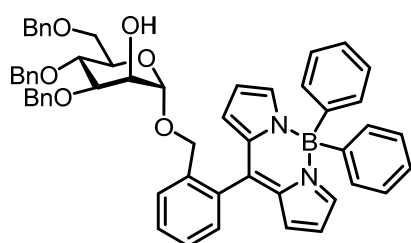
4,4-difenil-8-(2-hidroximetil)-fenil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno (208)

Se disolvieron 44 mg (0.198 mmoles) de **192** en tolueno (15 ml), adicionando a dicha disolución trifenilborano (Ph₃B) (48 mg, 0.198 mmoles). La reacción se dejó 24 horas a reflujo, tras lo cual, se evaporó el disolvente, y se redisolvió el crudo de reacción en 10 ml de CH₂Cl₂. Se añadieron 10 ml de una solución 1M de NaOH y la mezcla de dos fases resultante se agitó durante una noche. Se separaron las dos fases y la fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó. Se cromatografió el residuo generado (Hex/AcOEt 8:2) para obtener el producto **208** (38 mg, 46%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64-6.97 (m, 14 H_{aromáticos}), 6.75 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 6.55-6.39 (m, 2H), 4.35 (s, 2H, H-1a (x2)) ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 145.7 (x2), 145.2, 139.9, 135.6, 134.0 (x2), 132.6, 131.8, 129.9, 128.8, 128.6, 127.7, 127.2, 126.9, 126.3 (18 C_{aromáticos}), 118.0 (x2) (C-2b, C-6b), 62.9 (C-1a). HRMS: Encontrado 415.19815 (M+H)⁺, calculado 415.19812 (M+H)⁺



3,4,6-Tri-O-bencil-α-D-manopiranosido de 2-(4,4'-difenil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-8-il) bencilo (209b)

Siguiendo el método general de glicosidación 1, se disolvieron en CH₂Cl₂, el dador de glicosilo **12** (150 mg, 0.264 mmoles), y el aceptor **208** (73 mg, 0.176 mmoles). Se cromatografió el crudo de reacción (Hex/ AcOEt 9:1), para obtener una fracción de mezcla que contiene el producto glicosidado **209a** (102 mg, 72%)³³⁴. junto con el manopiranosido de metilo **25a**.³¹⁷ Se trató **209a** siguiendo las condiciones del método general de desbenzoilación 2. Se cromatografió el residuo resultante (Hex/AcOEt 7:3) para aislar el producto **209b** (92 mg, 87%). ¹H RMN (500

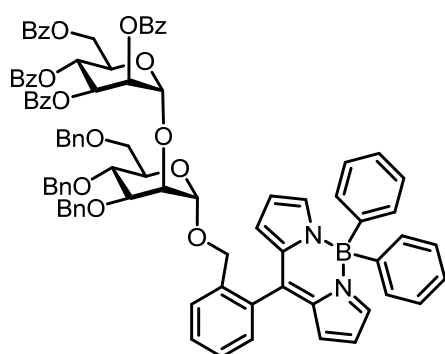


³³⁴ Se estima por relación de integrales en el ¹H-RMN de la mezcla de los productos **209a** y **25a**

MHz, CDCl₃) δ 7.61 (s, 1H), 7.52 (s, 1H) 7.47-7.09 (m, 29 H_{aromáticos}), 6.70 (dd, J = 26.9, 4.3 Hz, 2H), 6.43-6.34 (m, 2H), 4.74 (d, J = 10.7 Hz, 1H, -OCH₂Ph), 4.60 (d, J = 12.2 Hz, 1H, -OCH₂Ph), 4.53-4.39 (m, 4H, -OCH₂Ph (x3), H-1), 4.37 (bs, 2H, H-1a (x2)), 4.28 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.73 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 3.64-3.46 (m, 4H), 3.39-3.35 (m, 1H); ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 145.3 (x2), 145.2, 138.4, 138.1, 136.0, 135.6, 134.9, 133.8, 133.5, 132.2, 130.2, 129.6, 129.5, 129.2, 129.1, 128.6, 128.5, 128.4, 128.1, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 126.6, 126.3 (36 C_{aromáticos}), 117.8, 117.6, 98.6 (C-1), 80.2, 75.3, 74.1, 73.5 (x2), 71.7 (C-1a), 71.3, 68.8, 67.7, 67.3. HRMS: Encontrado 846.41891 (M+NH₄)⁺, calculado 846.41876 (M+NH₄)⁺

3,4,6-Tri-O-bencil-2-O-[2,3,4,6-Tetra-O-benzoil- α -D-manopiranosil] α -D-manopiranosido de 2-(4,4-difenil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-8-il) bencilo (210a)

Una mezcla del dador de glicosilo **8** (57 mg, 0.100 mmoles), y el aceptor **209b** (70 mg, 0.083

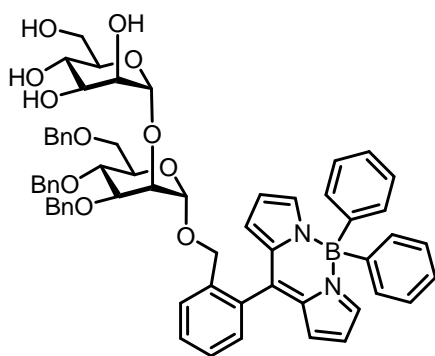


mmoles) se trató en las condiciones del método general de glicosidación 2 (Dos adiciones de dador y ácido). Se cromatografió el crudo de reacción (Hex/ AcOEt 7:3), aislando el producto **210a** (62 mg, 52%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08-7.05 (m, 49 H_{aromáticos}), 6.69 (ddd, J = 12.0, 4.3, 1.2 Hz, 2H), 6.39 (ddd, J = 19.1, 4.3, 1.8 Hz, 2H), 6.11 (t, J = 10.1 Hz,

1H, H-4'), 5.93 (dd, J = 10.1, 3.2 Hz, 1H, H-3'), 5.87 (dd, J = 3.2, 1.9 Hz, 1H, H-2'), 5.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H, H-1'), 4.84 (d, J = 10.9 Hz, 1H, -OCH₂Ph), 4.80 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H-1), 4.66 (d, J = 12.3 Hz, 1H, -OCH₂Ph), 4.60-4.39 (m, 7H), 4.42 (d, J = 12.1 Hz, 1H, -OCH₂Ph), 4.33 (dd, J = 12.3, 3.6 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 12.0 Hz, 1H, -OCH₂Ph), 4.00 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.75-3.63 (m, 2H), 3.61-3.52 (m, 2H); ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 166.1, 165.4, 165.2, 165.0, 145.4, 145.2, 144.8, 138.4, 138.4, 138.2, 135.8, 135.1, 135.0, 133.3, 133.1, 133.0, 132.3, 132.2, 130.0, 129.8, 129.7, 129.5, 129.4, 129.3, 129.2, 128.9, 128.8, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 127.7, 127.6, 127.5, 127.4, 126.3 (60 C_{aromáticos}), 117.8, 117.7, 99.4 (C-1'), 97.8 (C-1), 79.5, 75.9, 75.2, 74.4, 73.3 (x2), 72.2, 72.0, 70.2, 70.0, 69.1, 68.7, 66.8, 66.7, 62.6. HRMS: Encontrado 1447.51484 (M+K)⁺, calculado 1447.51131 (M+K)⁺

3,4,6-Tri-O-bencil-2-O-(α -D-manopiranosil)- α -D-manopiranosido de 2-(4,4-difenil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-8-il) bencilo (210b)

El producto **210a** (45 mg, 0.032 mmoles) se trató siguiendo el método general de

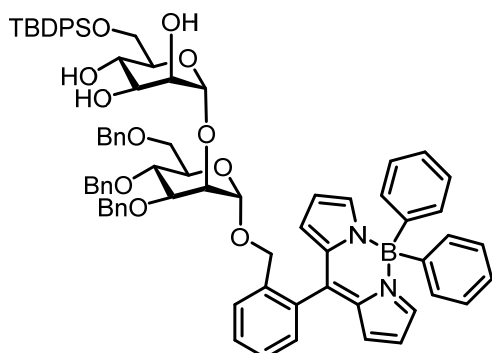


desbenzoilación 1. Se cromatografió el crudo de reacción (Hex/AcOEt 2:8) aislando el producto **210b**

(40 mg, cuantitativo). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7.70-7.02 (m, 29 $\text{H}_{\text{aromáticos}}$), 6.65 (ddd, J = 5.5, 4.3, 1.2 Hz, 2H), 6.34 (ddd, J = 12.6, 4.3, 1.8 Hz, 2H), 4.97 (d, J = 1.7 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{anomérico}}$), 4.76 (d, J = 10.8 Hz, 1H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 4.64-4.59 (m, 2H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$, $\text{H}_{\text{anomérico}}$), 4.54-4.38 (m, 4H), 4.36 (bs, 2H, 2 x H-1a), 4.18 (d, J = 12.2 Hz, 1H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 3.99 (bs, 1H), 3.87-3.57 (m, 14H), 3.45-3.40 (m, 2H) ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 145.3, 145.2, 144.8, 138.4, 138.3, 138.2, 135.9, 135.0, 134.9, 133.5, 133.3, 133.1, 132.9, 132.8, 132.4, 130.0, 129.4, 129.0, 128.7, 128.4, 128.3, 127.9, 127.6, 127.5, 127.4, 126.3 (36 $\text{C}_{\text{aromáticos}}$), 117.95, 117.91, 101.2 ($\text{C}_{\text{anomérico}}$), 98.0 ($\text{C}_{\text{anomérico}}$), 79.9, 75.3, 74.7, 74.6, 74.3, 73.5 (x2), 72.3, 72.1, 71.5, 71.4, 70.5, 70.1, 69.1, 66.6, 67.1, 66.5, 65.1; API-ES, modo positivo: $(\text{M}+\text{Na})^+ = 1031.3$

3,4,6-Tri-O-bencil-2-O-(6-O-terbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)- α -D-manopiranosido de 2-(4,4-difenil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-8-il) bencilo (211)

El producto **210b** (56 mg, 0.056 mmoles) se sometió método general de sililación 2. La posterior



purificación por cromatografía (Hex/AcOEt 6:4)

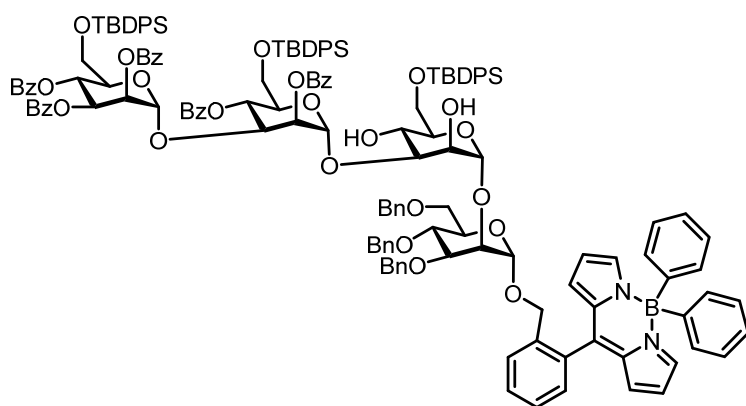
condujo al producto **211** (48 mg, 69%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.72-7.10 (m, 39 $\text{H}_{\text{aromáticos}}$), 6.64 (ddd, J = 5.6, 4.3, 1.2 Hz, 2H), 6.34 (ddd, J = 12.6, 4.3, 1.8 Hz, 2H), 4.97 (d, J = 1.7 Hz, 1H, $\text{H}_{\text{anomérico}}$), 4.76 (d, J = 10.8 Hz, 1H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 4.65-4.59 (m, 2H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$, $\text{H}_{\text{anomérico}}$), 4.54-4.38

(m, 4H), 4.36 (bs, 2H, 2 x H-1a), 4.18 (d, J = 12.2 Hz, 1H, $-\text{OCH}_2\text{Ph}$), 3.99 (bs, 1H), 3.87-3.57 (m, 13H), 3.45-3.40 (m, 2H), 1.04 (s, 9H) ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 145.5, 145.4, 145.1,

138.8, 138.7, 138.5, 136.1, 135.8, 135.2, 133.4, 133.2, 133.1, 133.0, 132.7, 130.2, 129.5, 129.3, 128.6, 128.5, 128.1, 128.0, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 126.5 (48 $C_{aromáticos}$), 118.0, 117.9, 101.2 ($C_{anomérico}$), 98.1 ($C_{anomérico}$), 79.9, 75.3, 74.6, 73.5 (x2), 72.3, 72.1 (x2), 71.5 (x2), 71.4, 70.5 (x2), 70.1, 69.1, 66.6, 65.1, 53.7, 27.1 (x3), 19.5 ; API-ES, modo positivo: $(M+Na)^+ = 1269.3$

3,4,6-tri-O-bencil-2-O-[(6-O-terbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)(1 \rightarrow 3)(2,4-Di-O-benzoil-6-O-terbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)(1 \rightarrow 3)(2,3,4-Tri-O-benzoil-6-O-terbutildifenilsilil- α -D-manopiranosil)]- α -D-manopiranosido de 2-(4,4-difenil-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaceno-8-il) bencilo (212)

Se disolvieron en CH_2Cl_2 (5ml) una mezcla del dador **177** (45 mg, 0.034 mmoles) y del aceptor



211 (21 mg, 0.017 mmoles), que se trató en las condiciones del método general de glicosidación 1. Se cromatografió el crudo de reacción (Hex/ AcOEt 8:2), obteniéndose el producto **212** (23 mg, 53%). 1H RMN (500

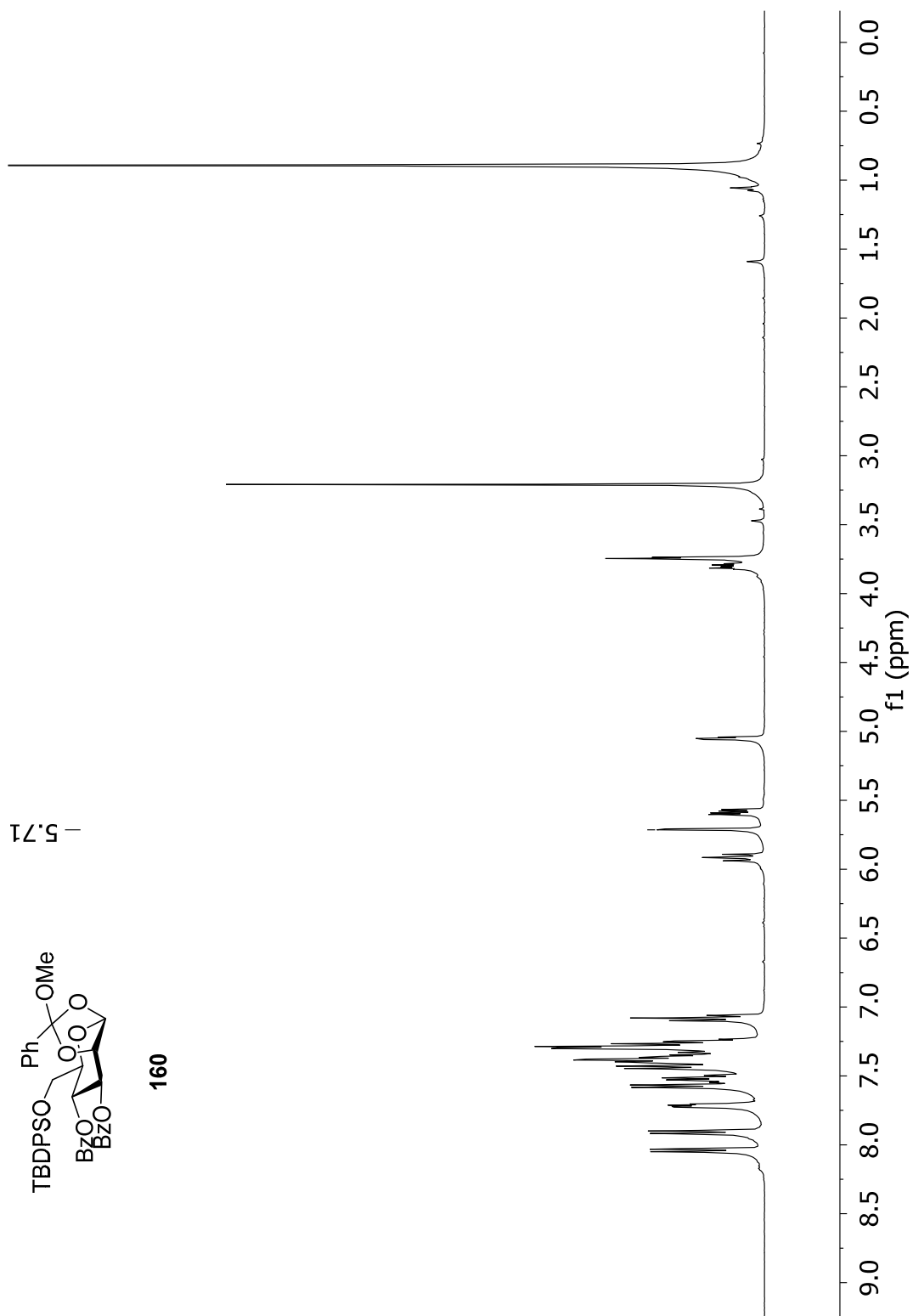
MHz, $CDCl_3$) δ 8.05-6.98 (m, 84 $H_{aromáticos}$), 6.62 (td, $J = 4.3, 1.3$ Hz, 2H), 6.31 (dd, $J = 4.3, 1.8$ Hz, 1H), 6.28 (dd, $J = 4.3, 1.8$ Hz, 1H), 6.21 (t, $J = 10.1$ Hz, 1H), 5.66 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.59-5.52 (m, 2H), 5.40 (bs, 1H, $H_{anomérico}$) 5.37 (m, 1H), 5.31 (bs, 1H, $H_{anomérico}$), 5.20 (bs, 1H, $H_{anomérico}$), 4.71-4.69 (m, 2H, $H_{anomérico}$, $-OCH_2Ph$), 4.62-4.45 (m, 6H), 4.39-4.28 (m, 5H), 4.21-4.03 (m, 4H), 3.99-3.68 (m, 12H), 3.64-3.56 (m, 2H), 3.49-3.35 (m, 4H), 1.02 (s, 9H), 0.99 (s, 9H), 0.95 (s, 9H) ^{13}C RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 165.7, 165.5, 165.2, 165.0 (x2), 145.4, 145.3, 144.9, 138.6, 138.6, 138.4, 138.0, 136.2, 135.9, 135.8, 135.7, 135.6, 135.1, 133.6, 133.5, 133.4, 133.3, 133.2, 133.1, 133.0, 132.9, 132.7, 132.6, 132.3, 130.2, 130.1, 130.0, 129.9, 129.8, 129.7, 129.5, 129.4, 129.2, 128.8, 128.7, 128.5, 128.4, 128.3, 128.2, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 127.2 (100 $C_{aromáticos}$) 126.5, 126.4, 125.4, 117.9 (x2) (2 x C-1a), 101.1 ($C_{anomérico}$), 99.1 ($C_{anomérico}$), 98.2 ($C_{anomérico}$), 98.0 ($C_{anomérico}$), 81.5, 80.1, 76.2, 75.1, 74.6, 73.4 (x2), 72.9, 72.3

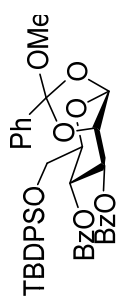
(x2), 72.2, 72.0, 71.9 (x2), 71.8, 70.6, 70.4, 69.5, 69.1, 68.3, 66.6, 66.2, 65.8, 64.4, 63.8, 61.5, 53.6, 27.0 (x3), 26.8 (x3), 26.7 (x3), 19.5, 19.3, 19.0; HRMS: Encontrado: 2591.01683 (M+Na)⁺, calculado: 2591.02041 (M+Na)⁺, encontrado: 1302.04963 (M+2(NH₄))⁺², calculado: 1301.55608 (M+2(NH₄))⁺²

5.5. ESPECTROS

Como criterio para la incorporación de espectros, se incluyen aquí algunos de los espectros de aquellos productos que no han sido previamente descritos en ningún documento o publicación, como son la mayoría de los sintetizados en el capítulo 3 y 4. Los productos descritos en los capítulos 1 y 2, se encuentran ya descritos en diversas publicaciones y su parte experimental.^{147,156,256}

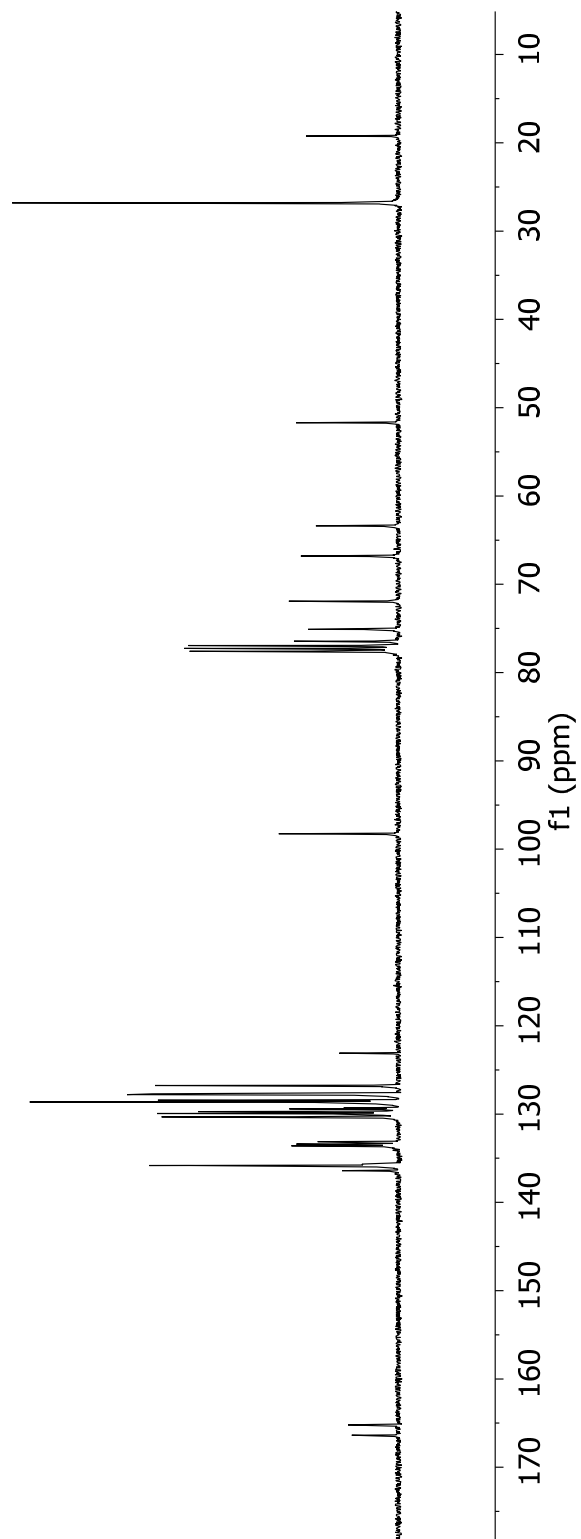
En los espectros adjuntados, se muestran los desplazamientos químicos de las señales correspondientes a los protones y carbonos anómericos de los productos caracterizados.

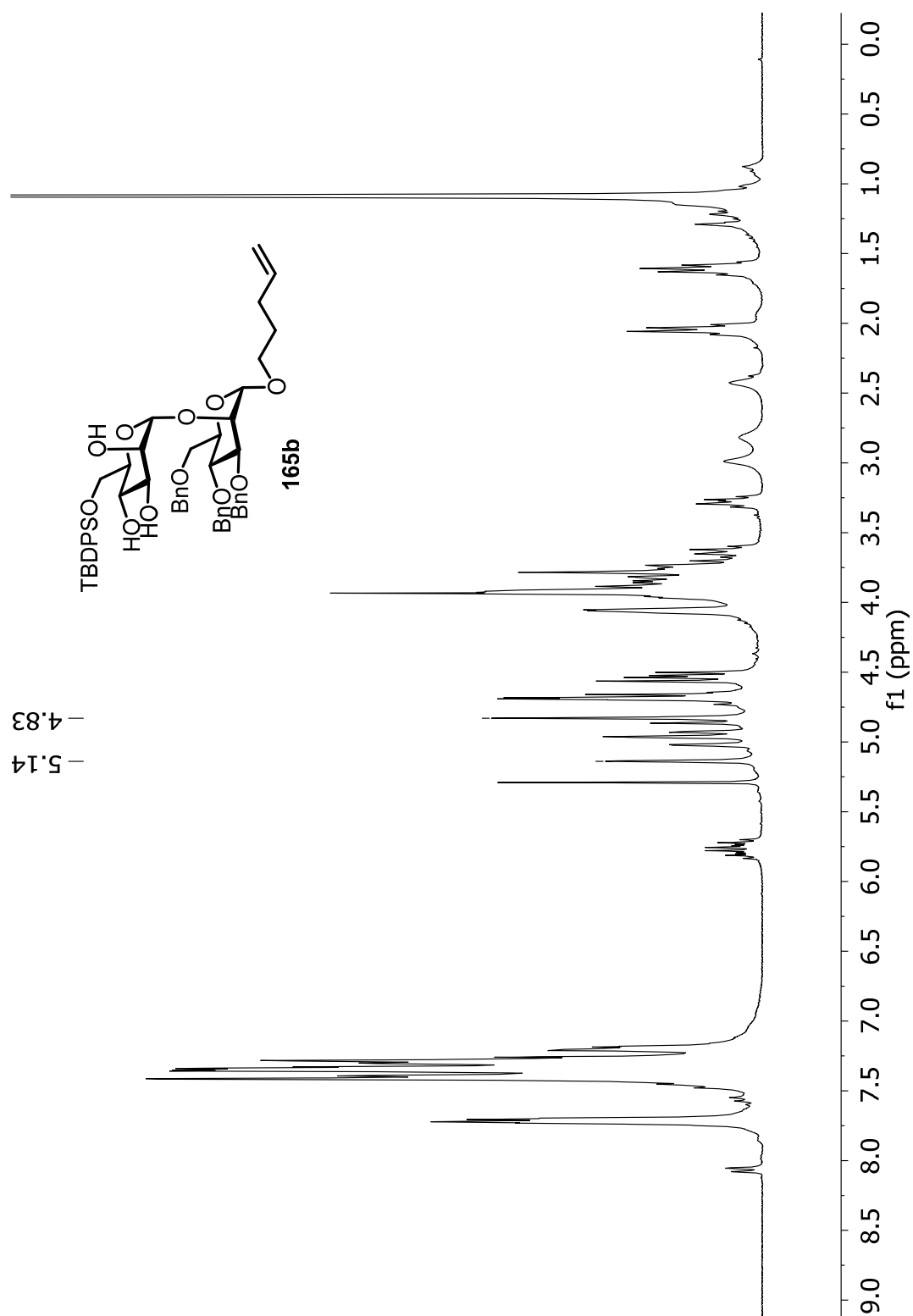


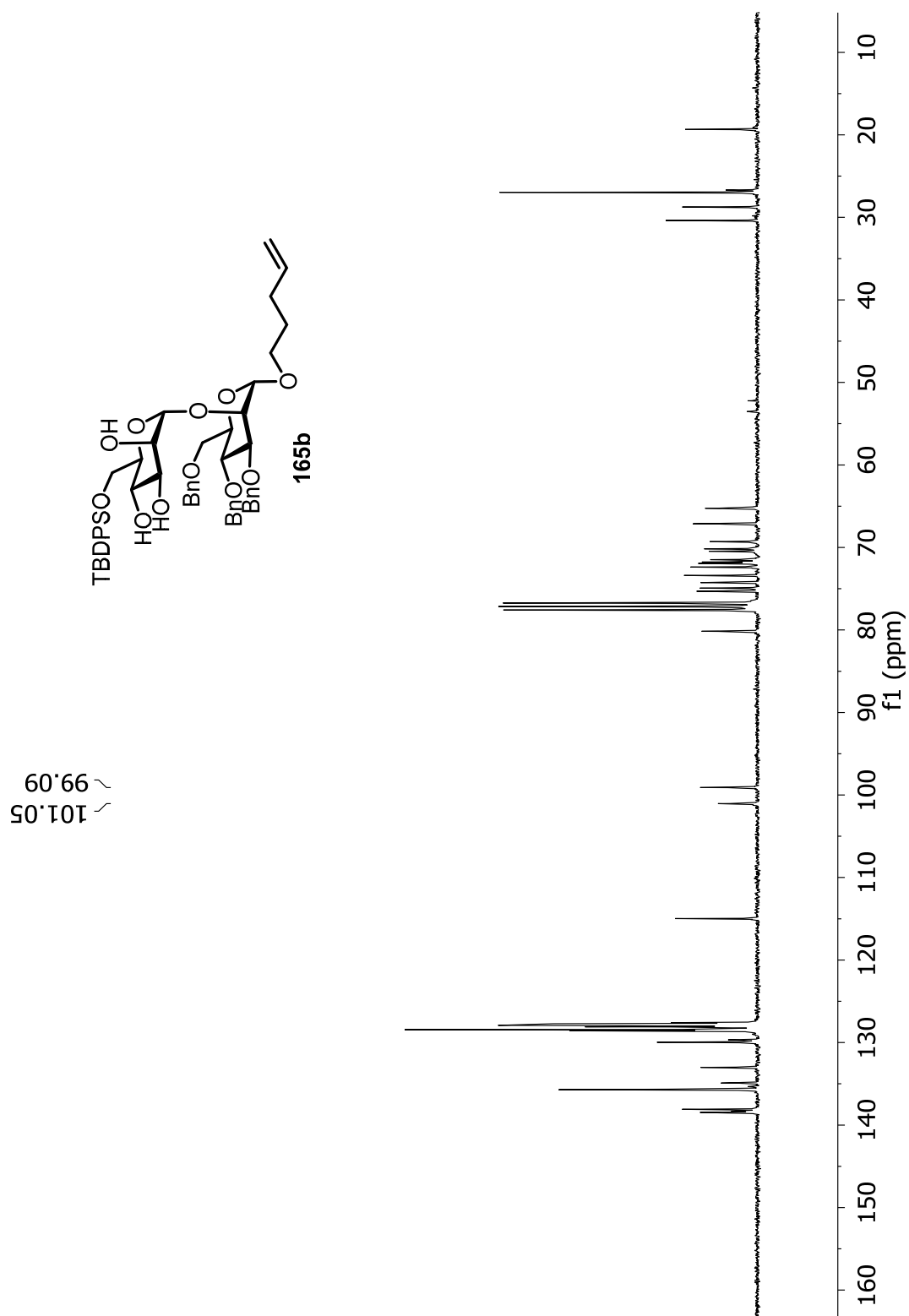


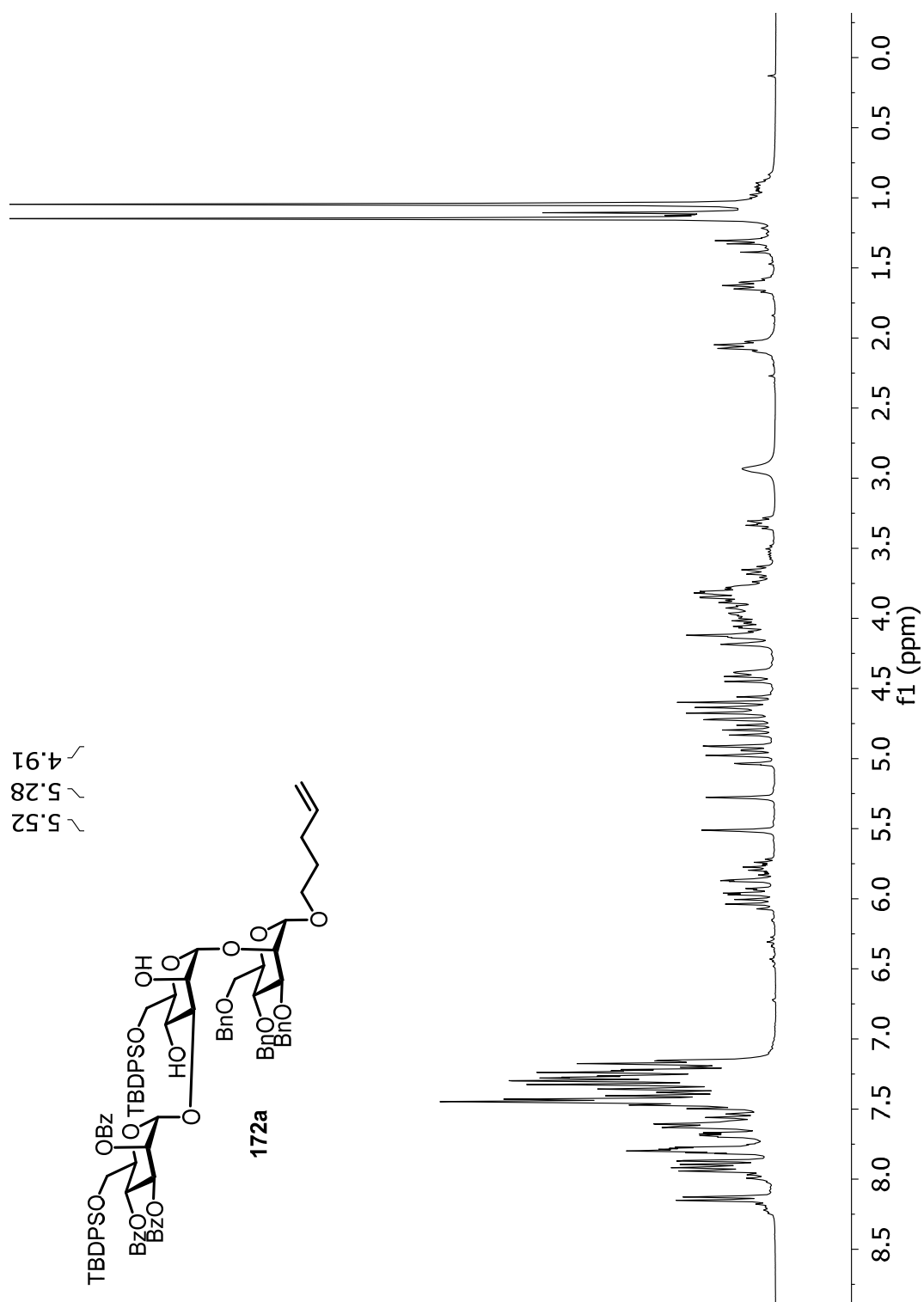
160

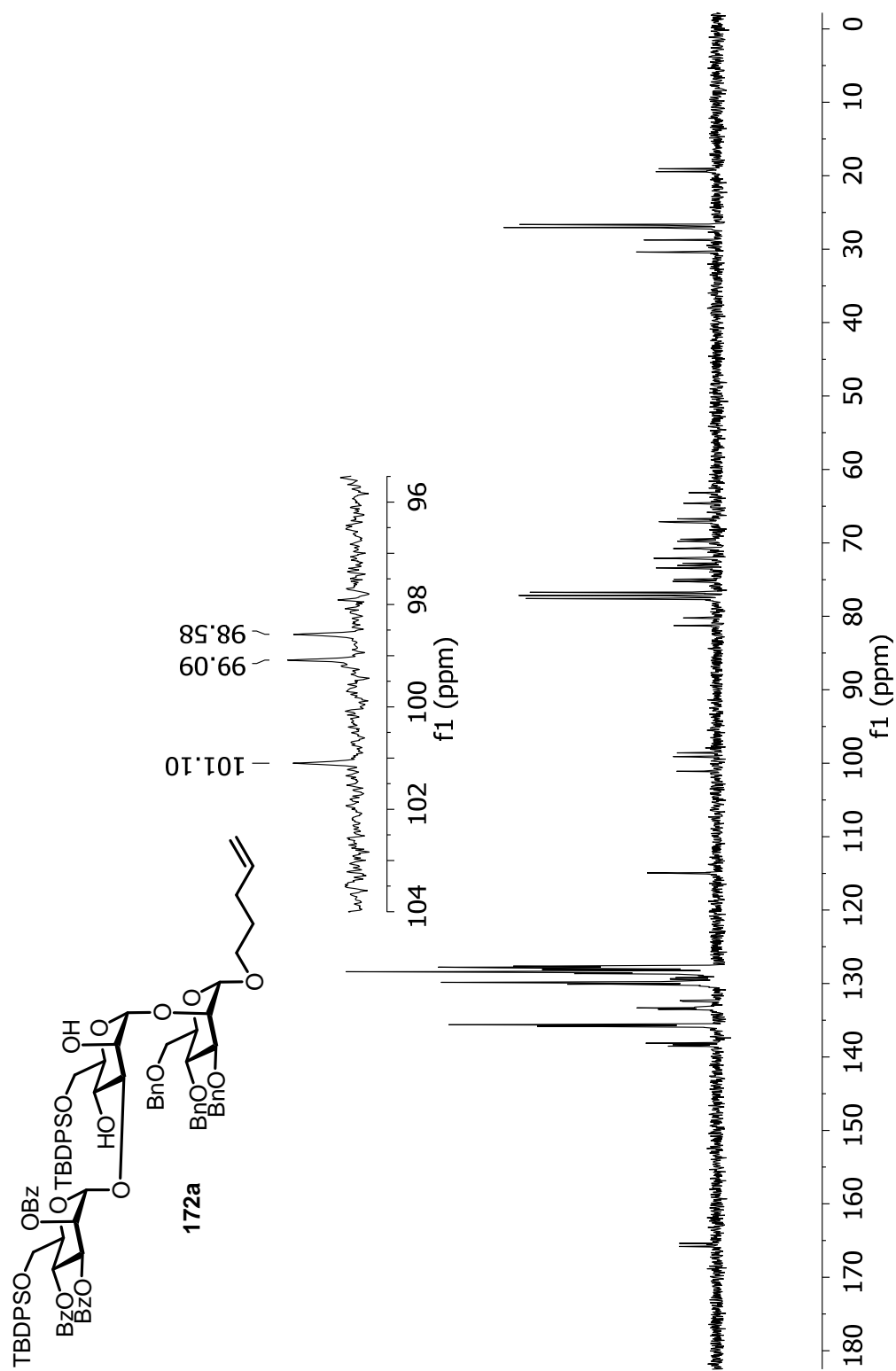
— 98.24

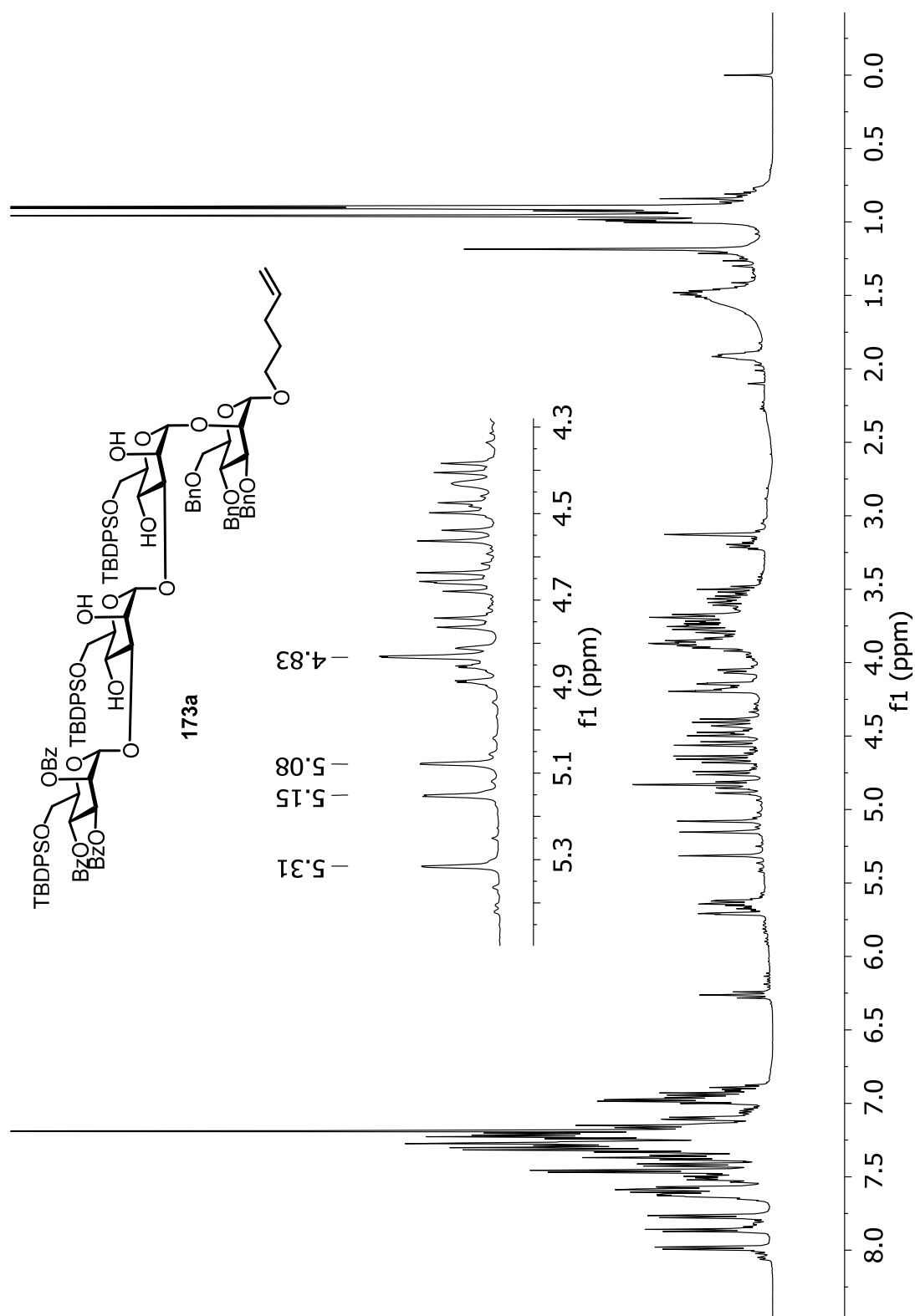


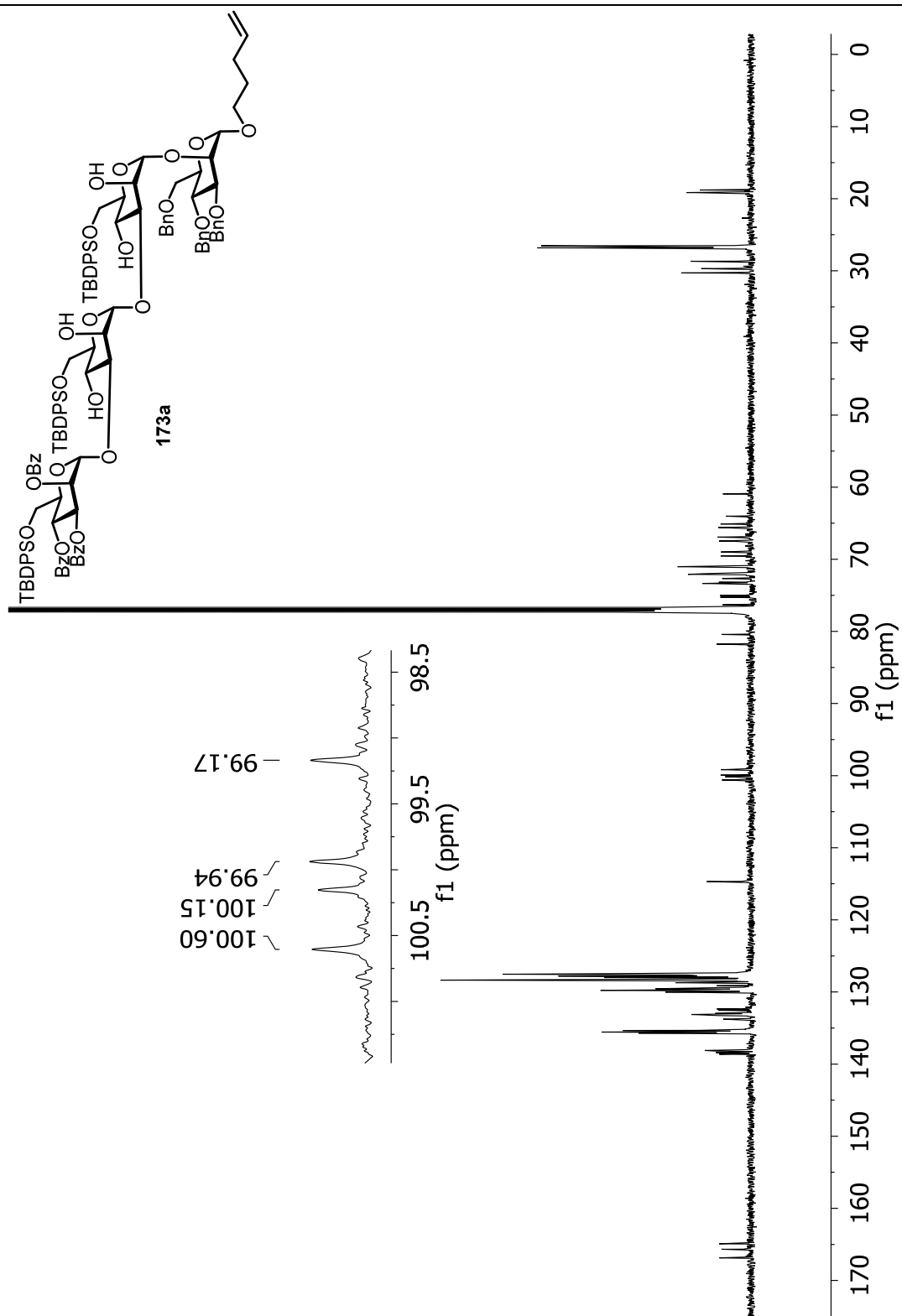


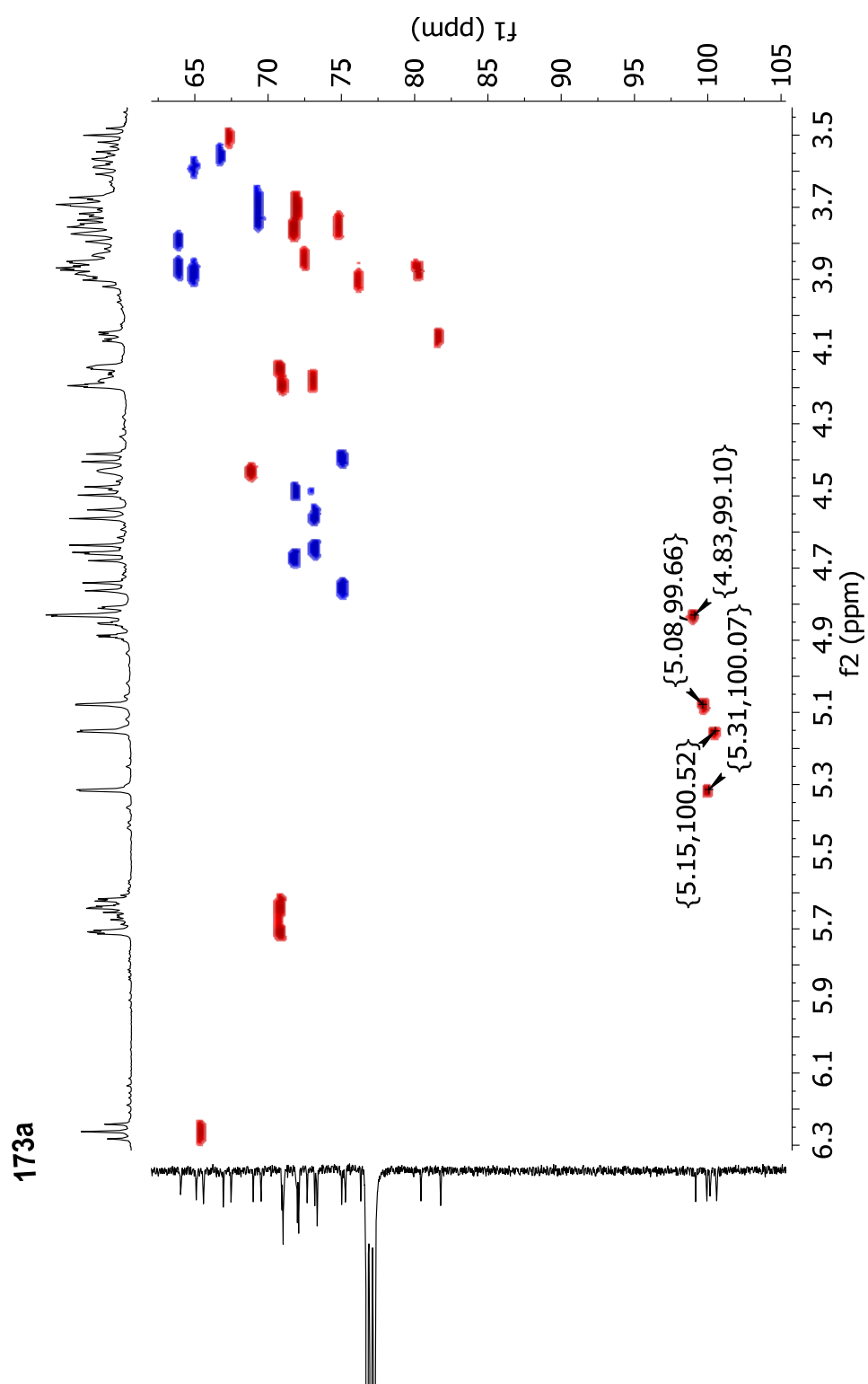


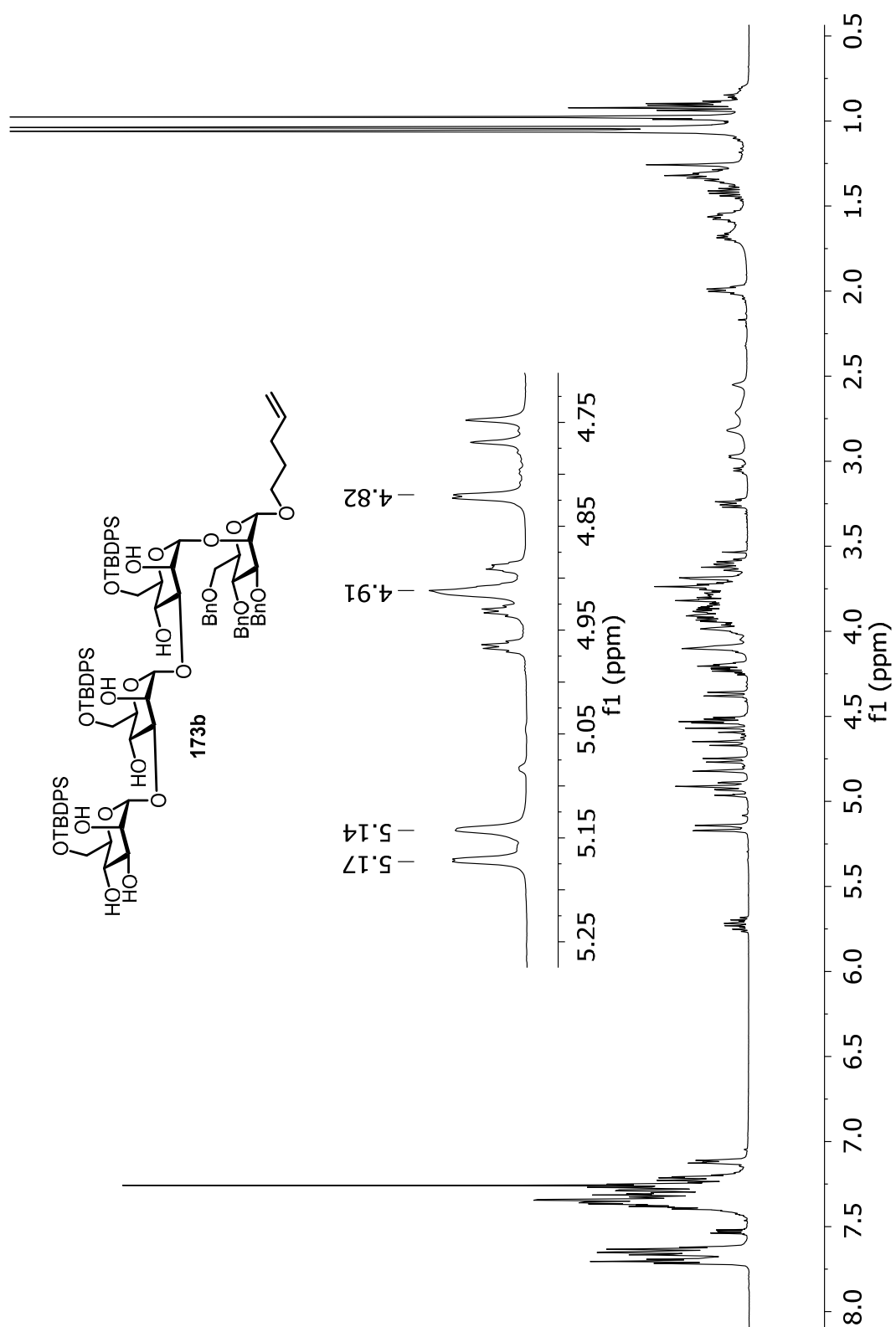


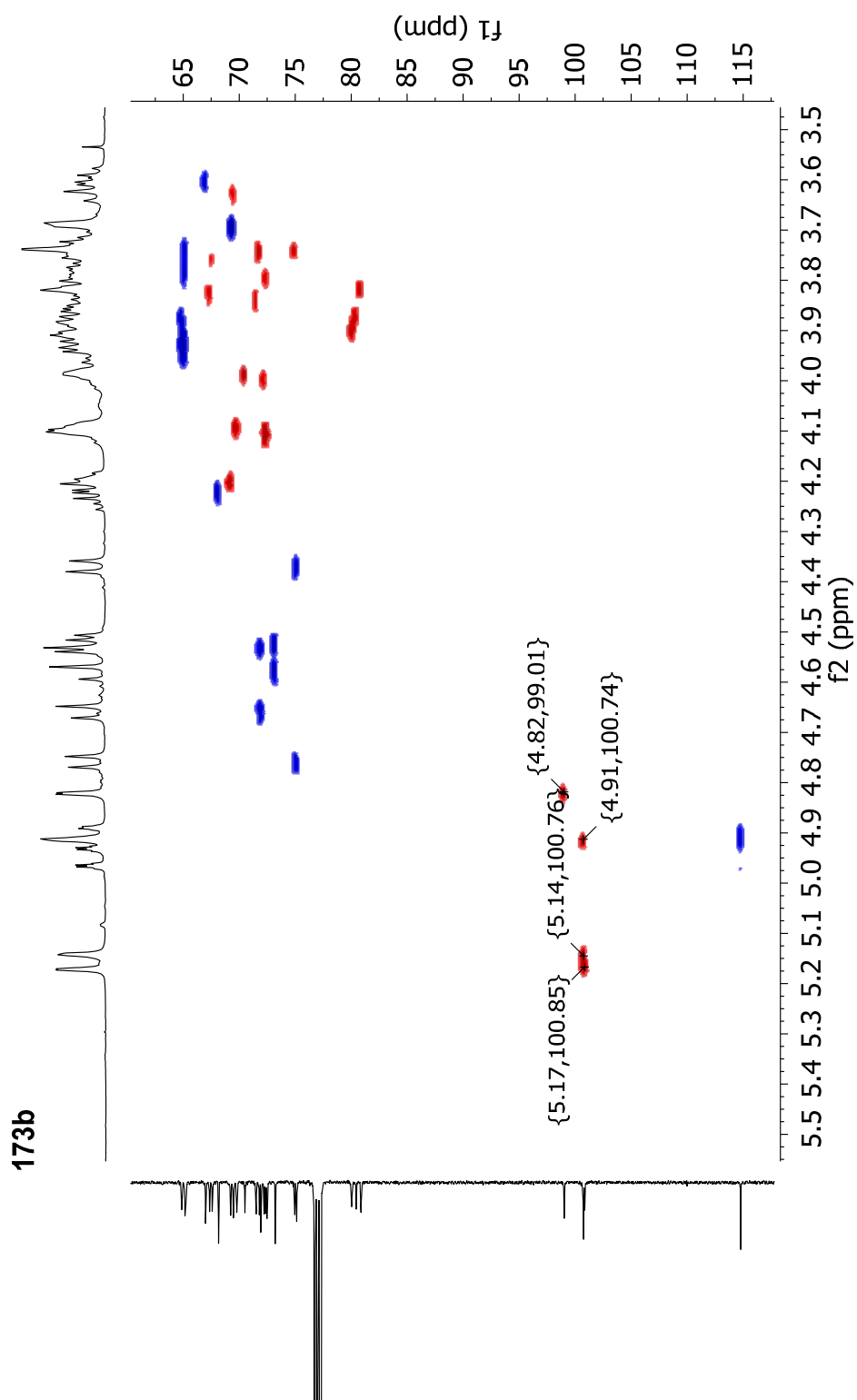


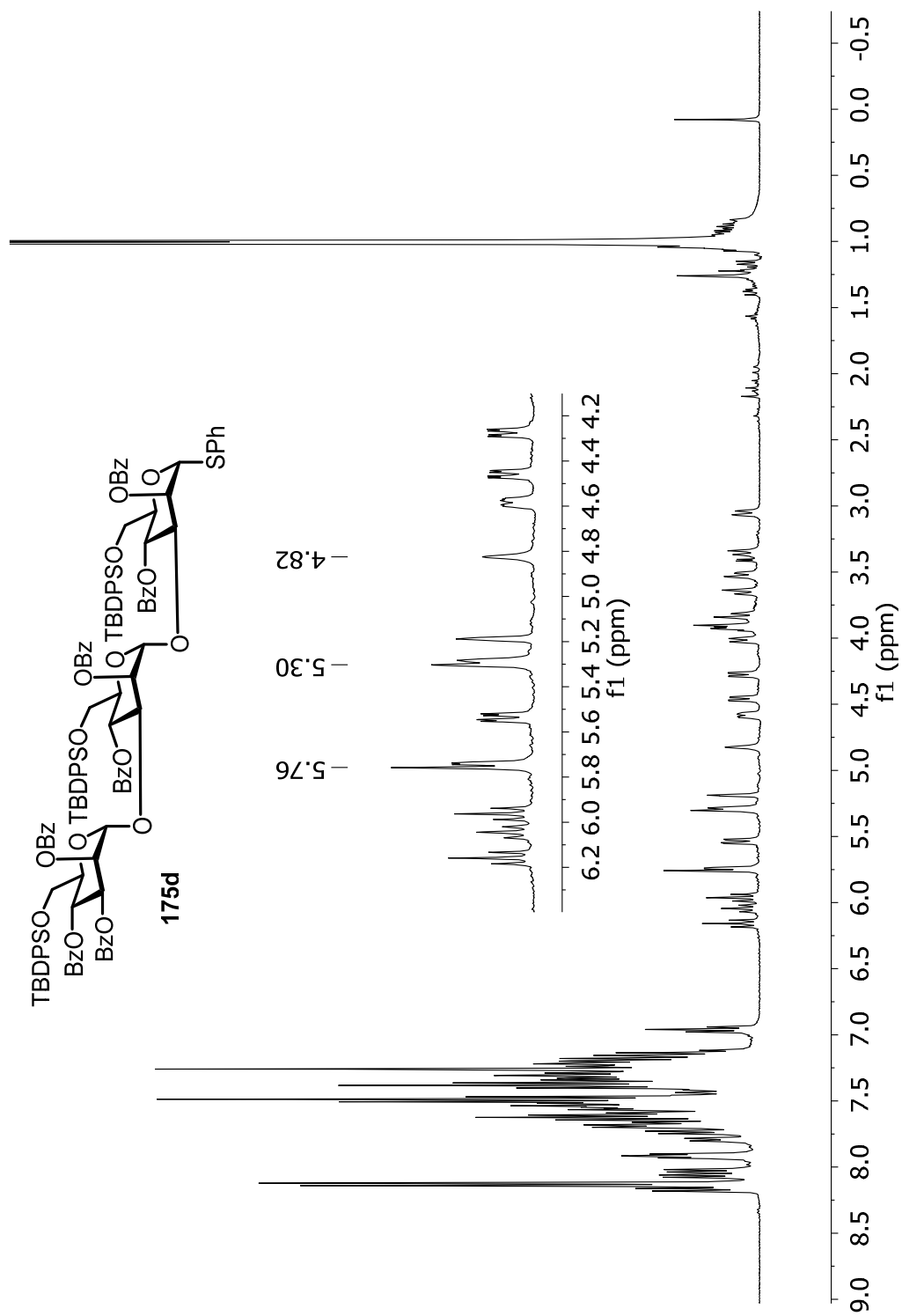


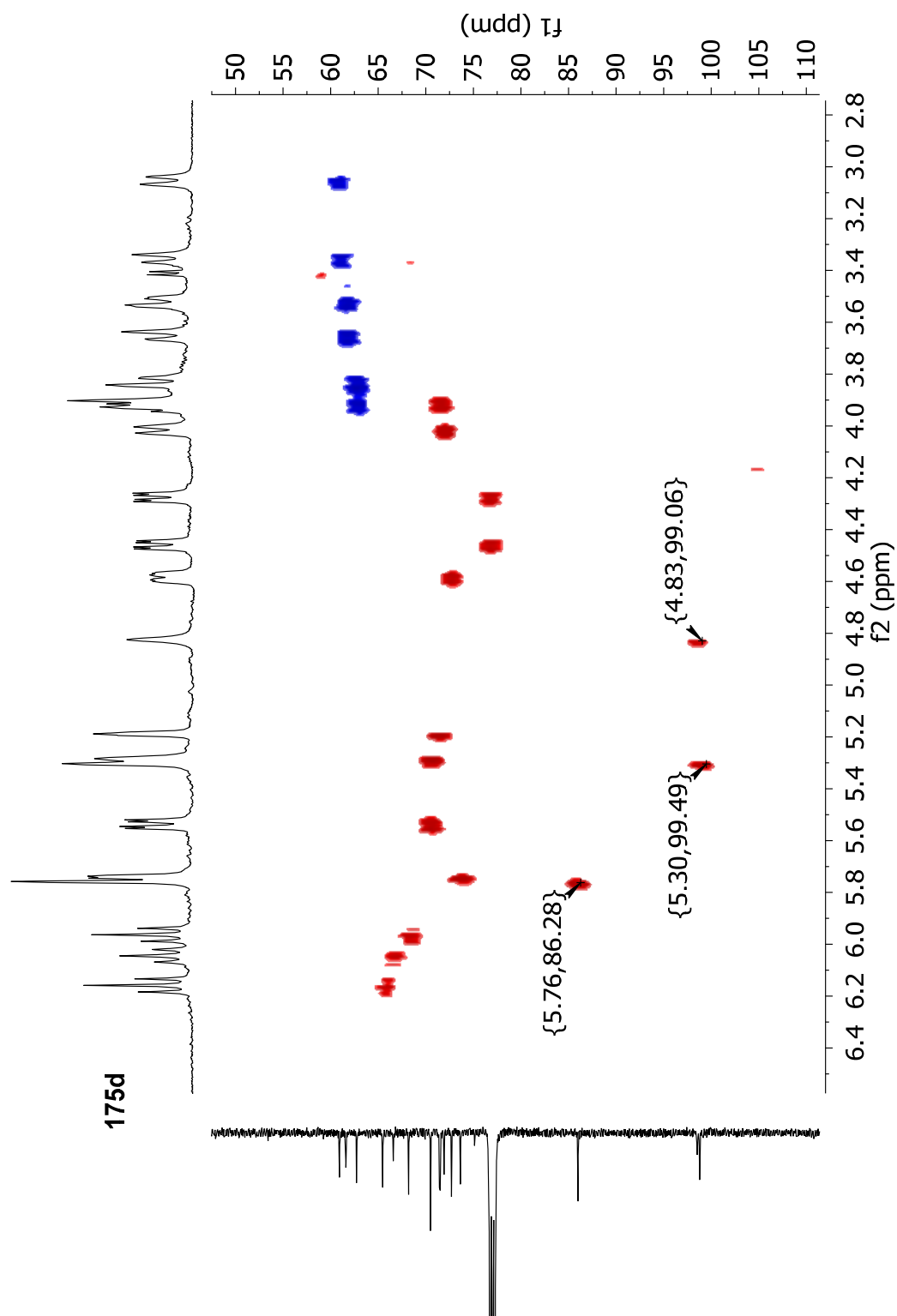


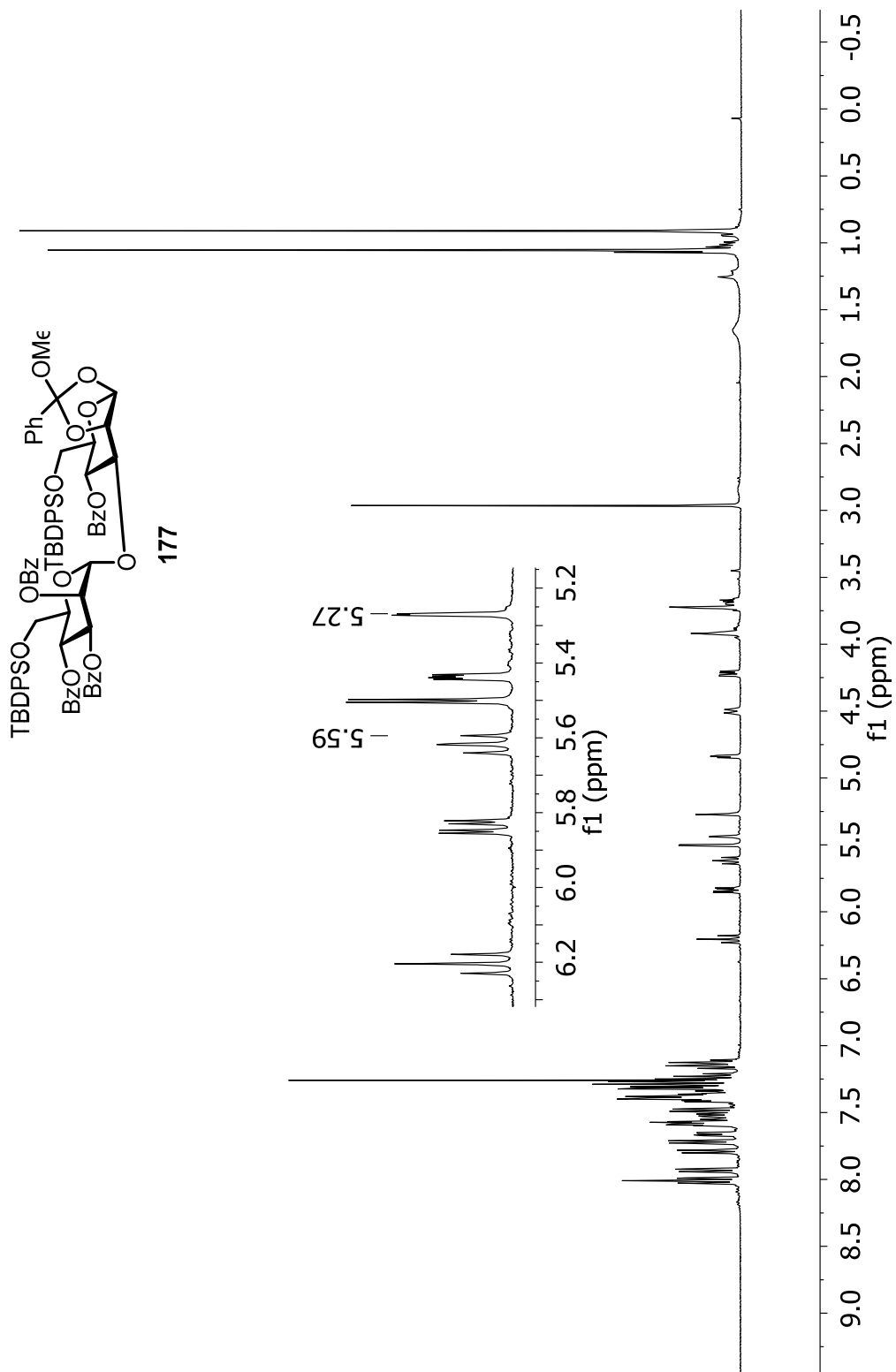


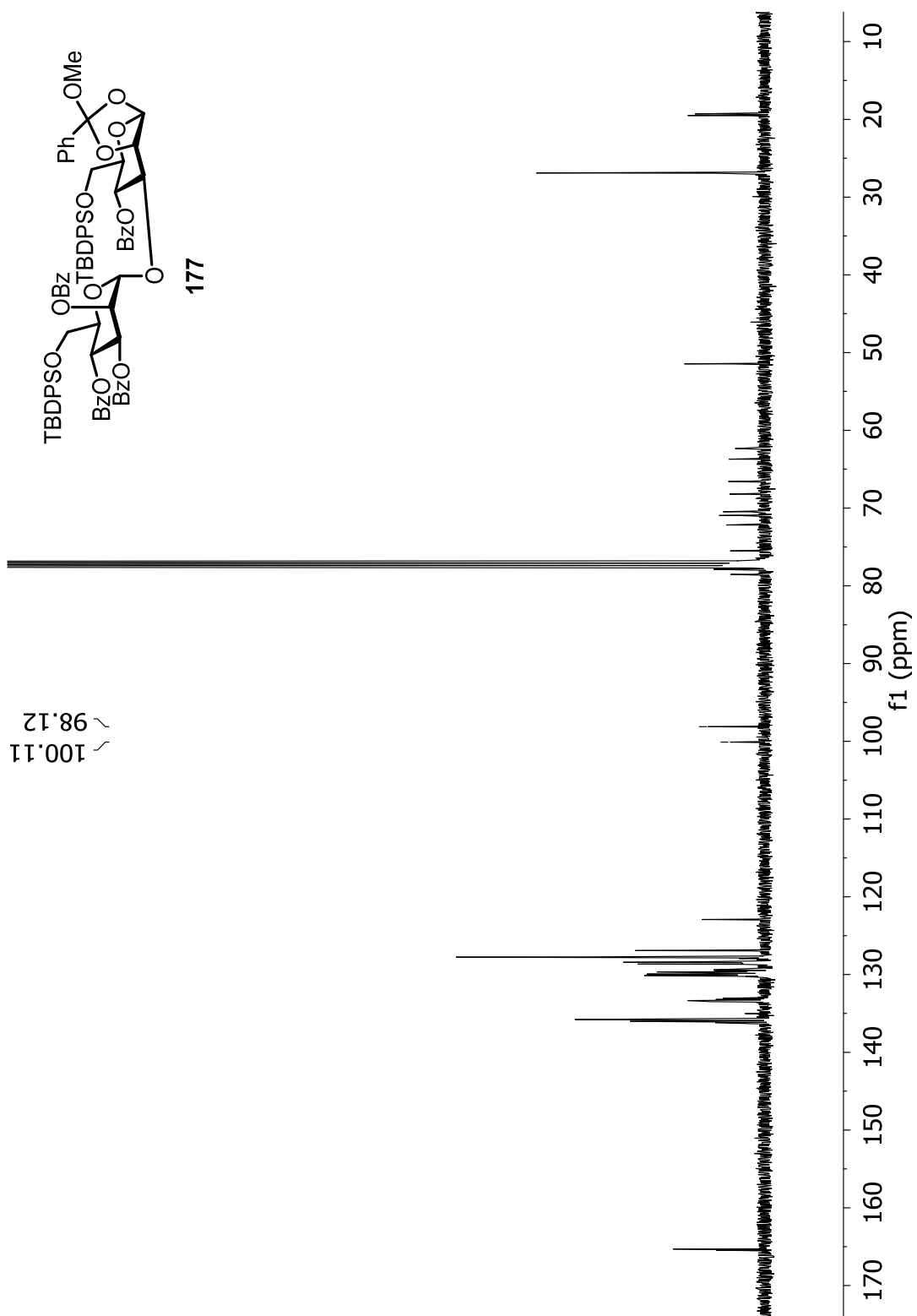




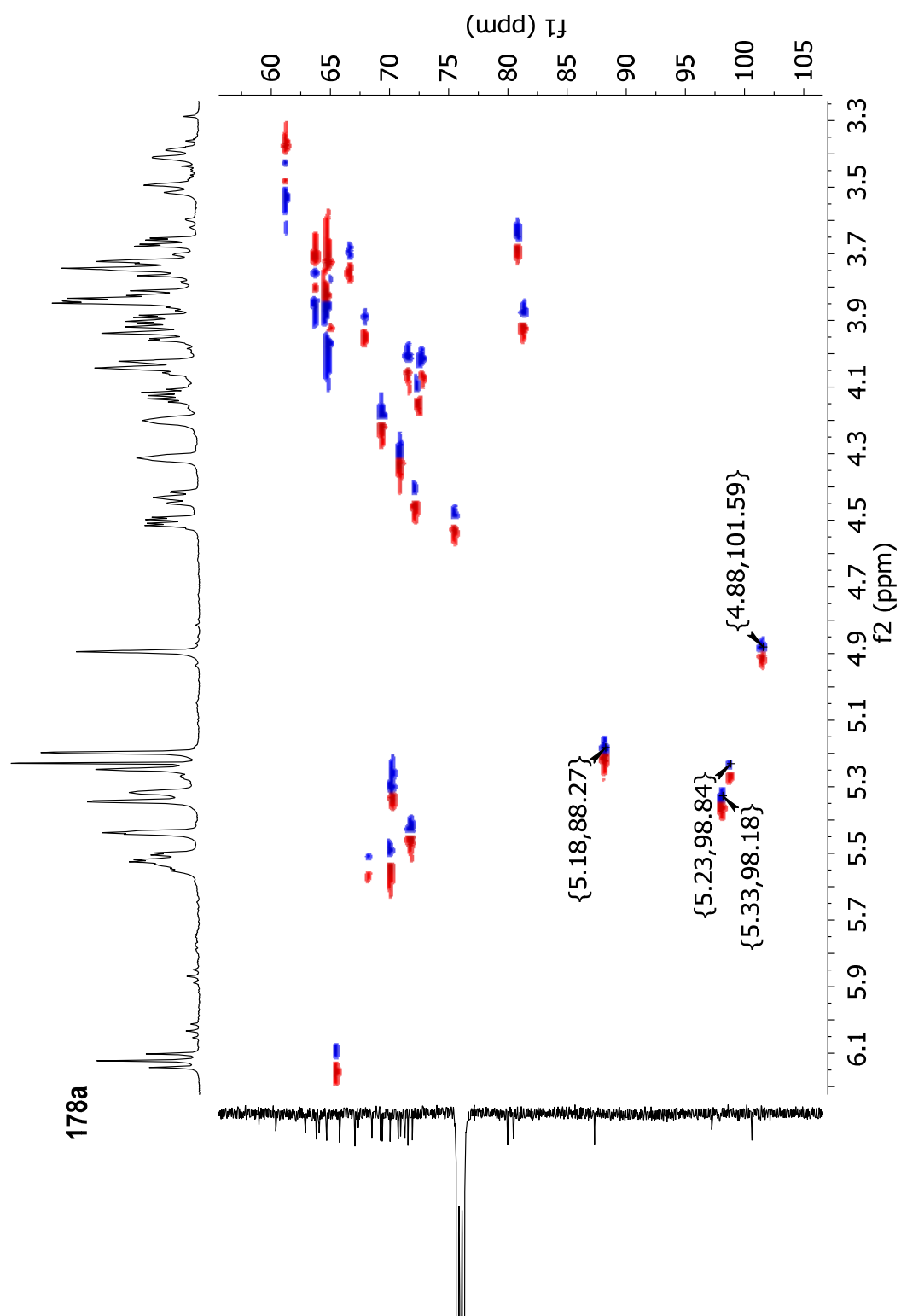


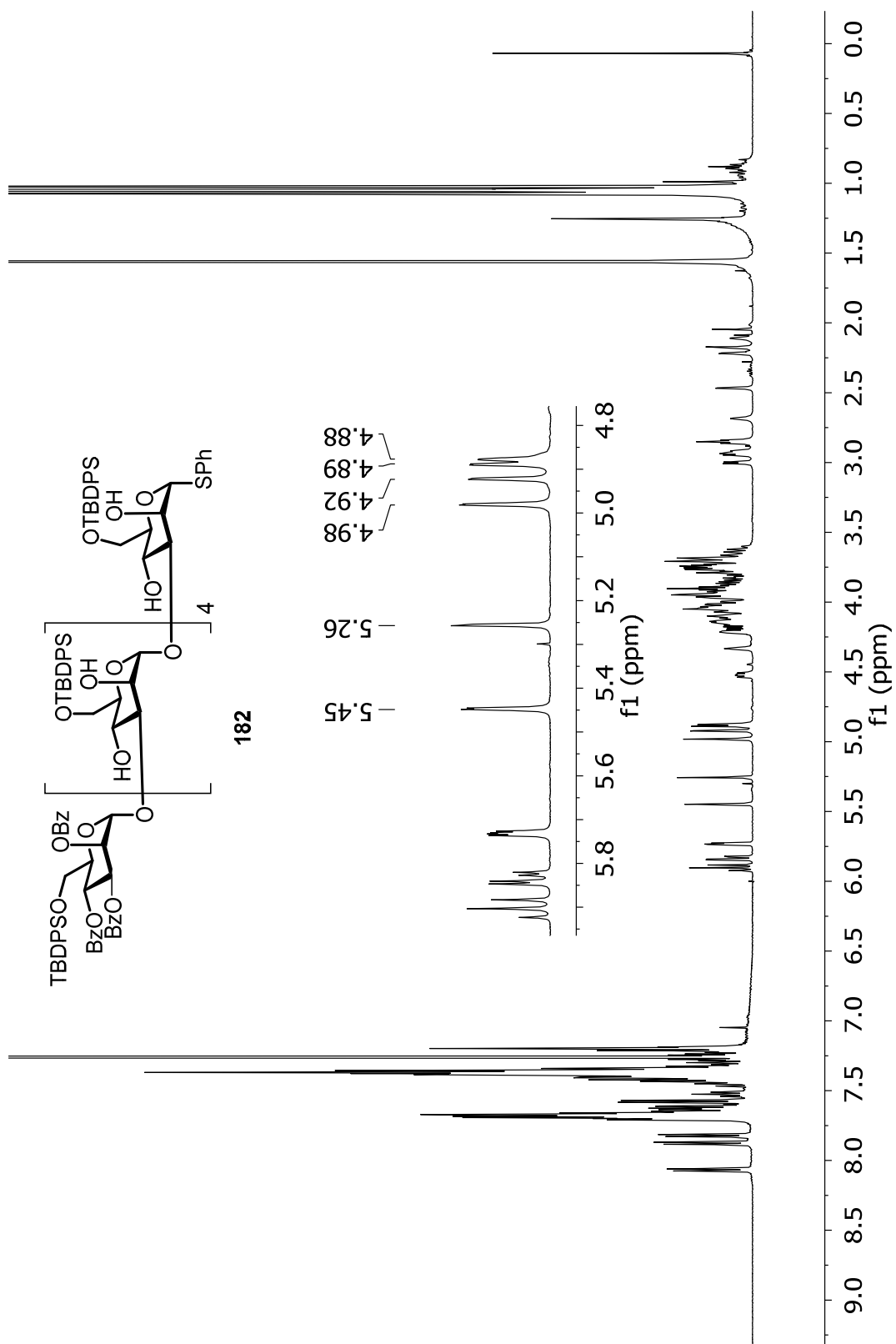


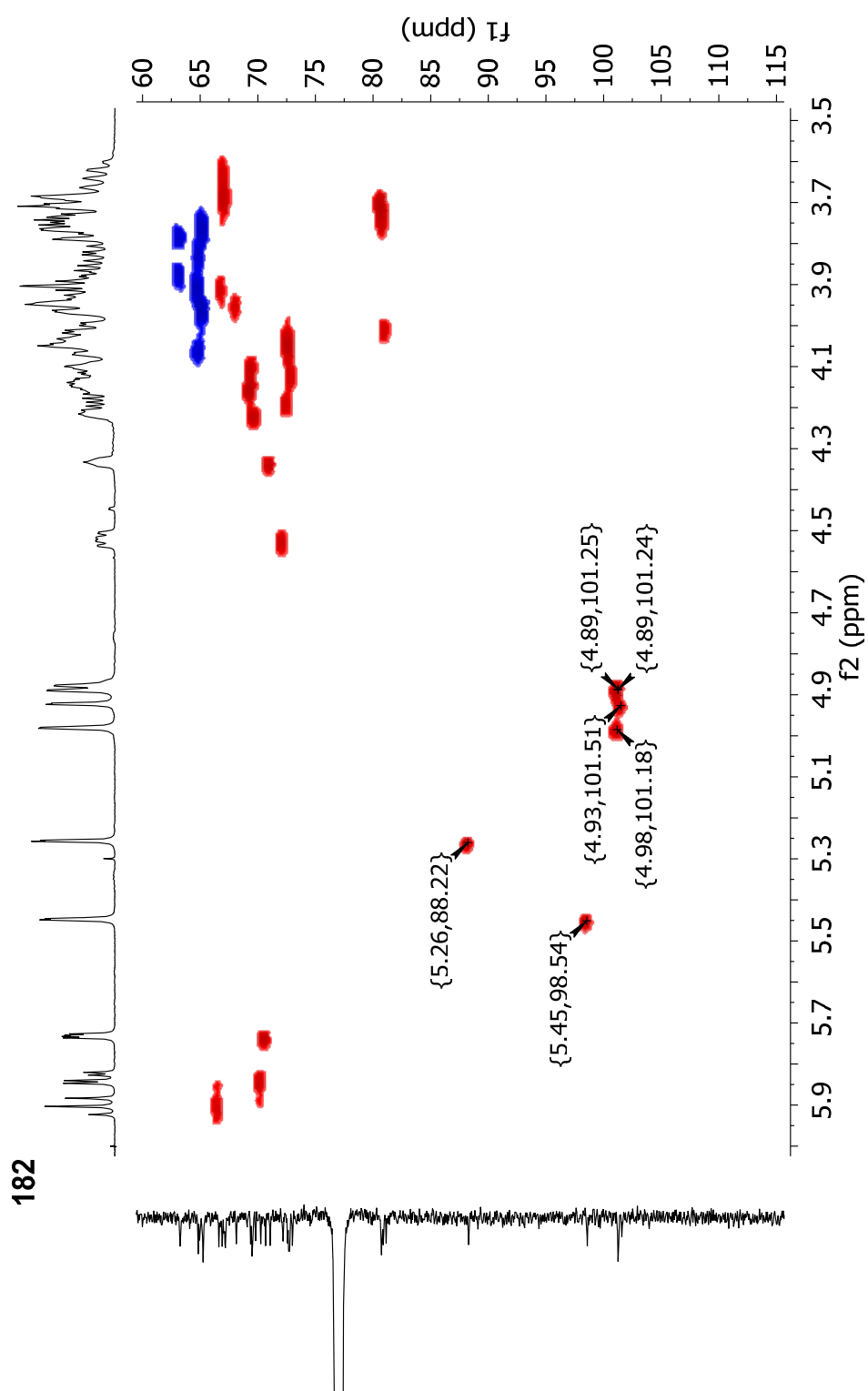


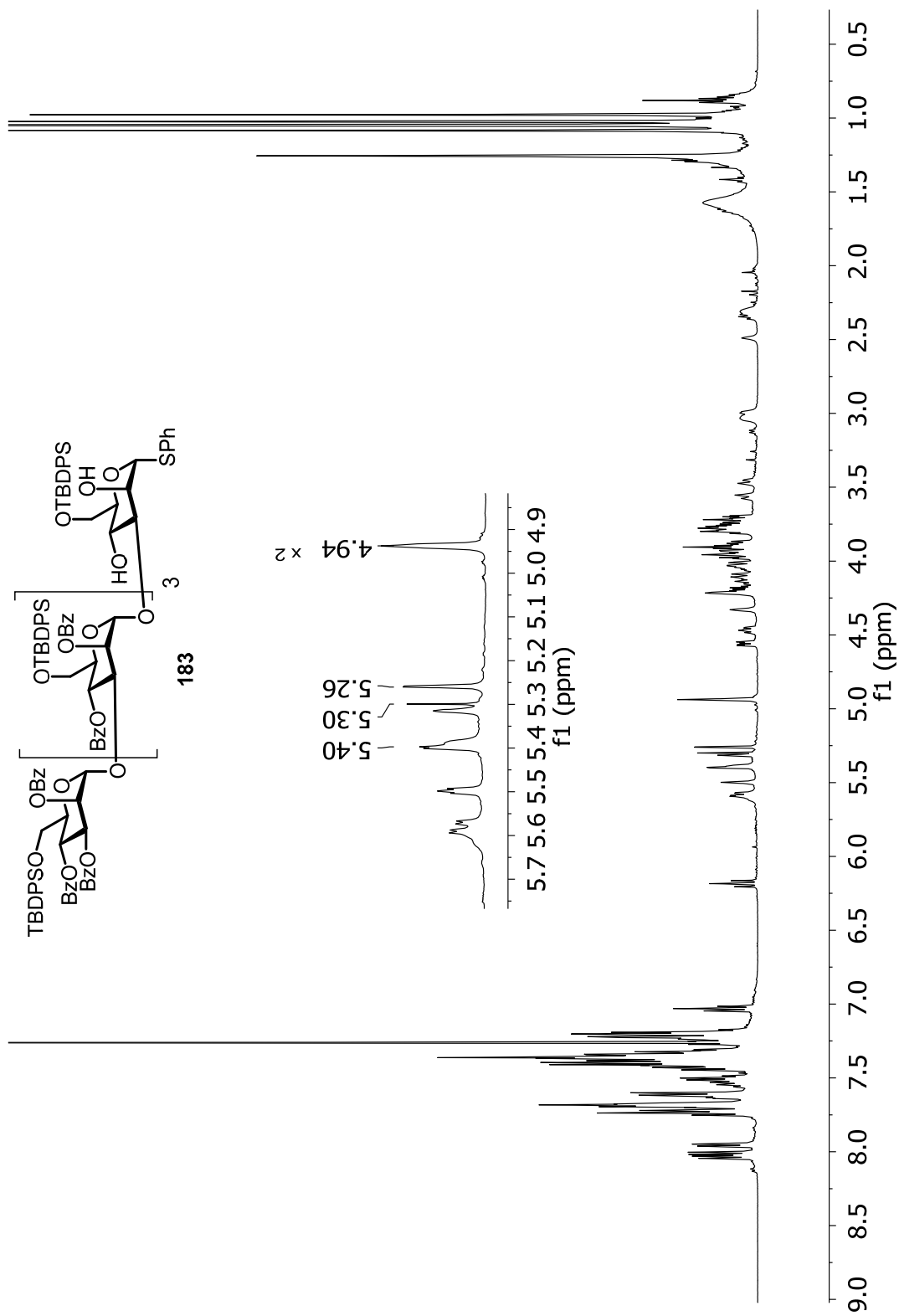


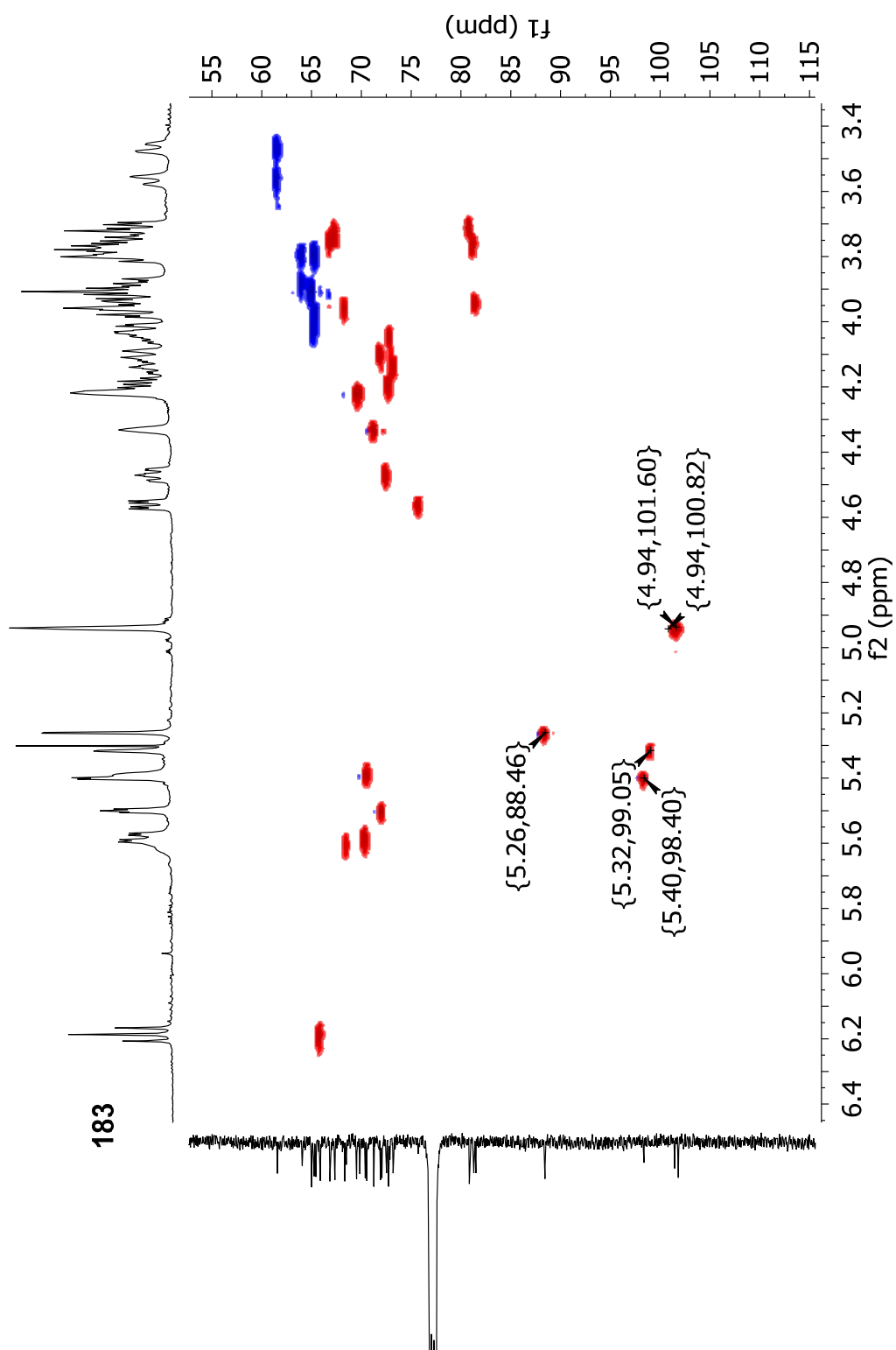


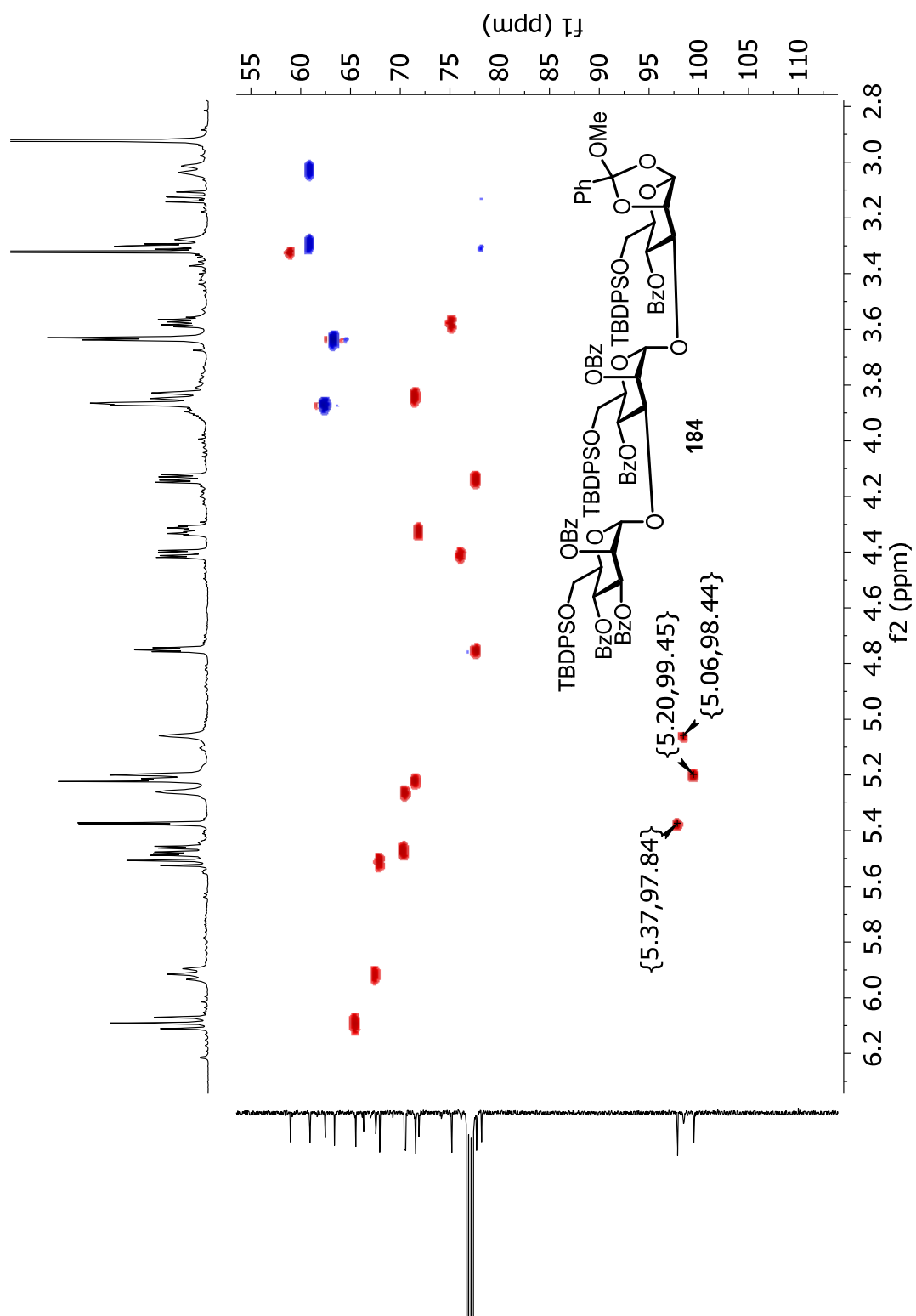


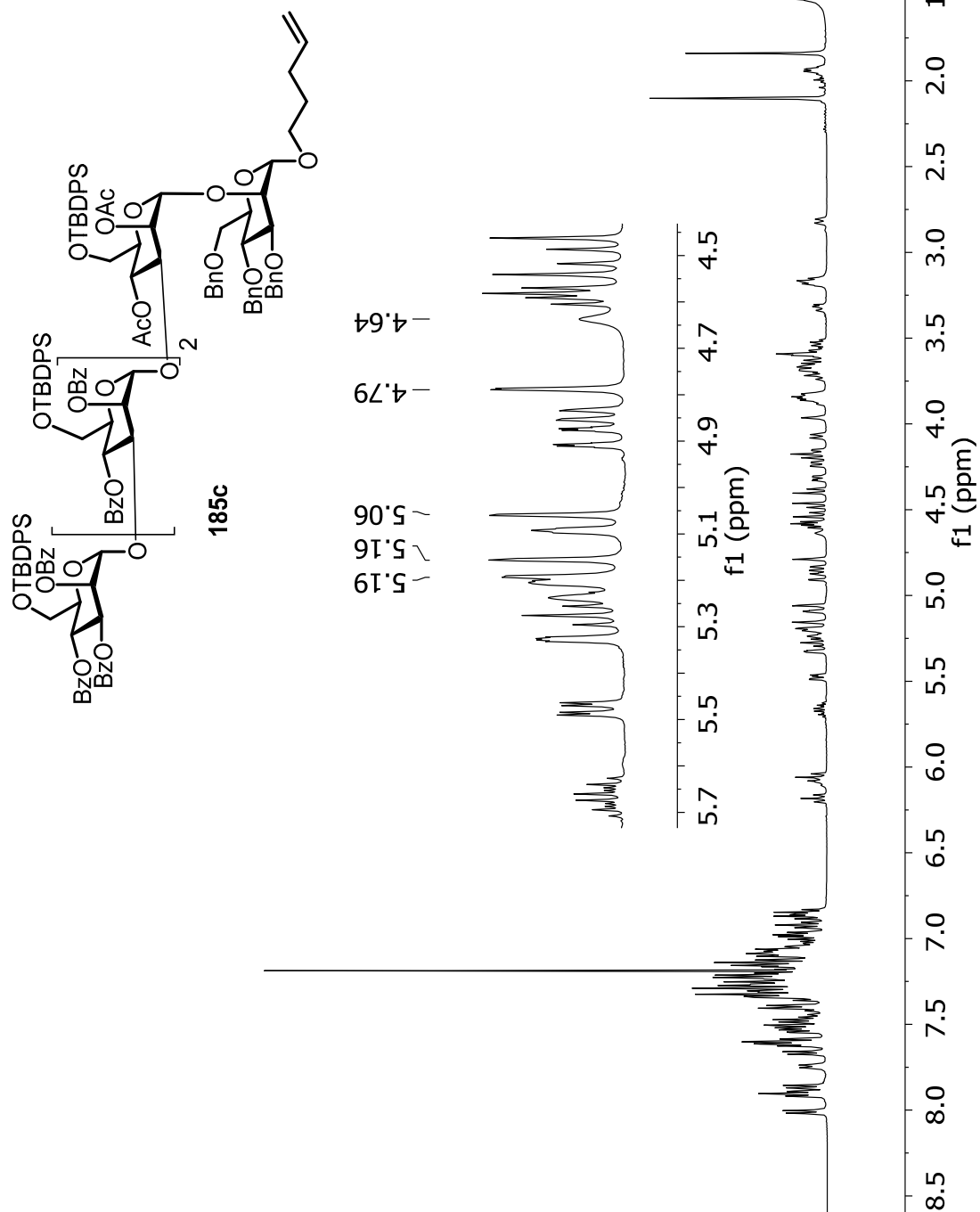


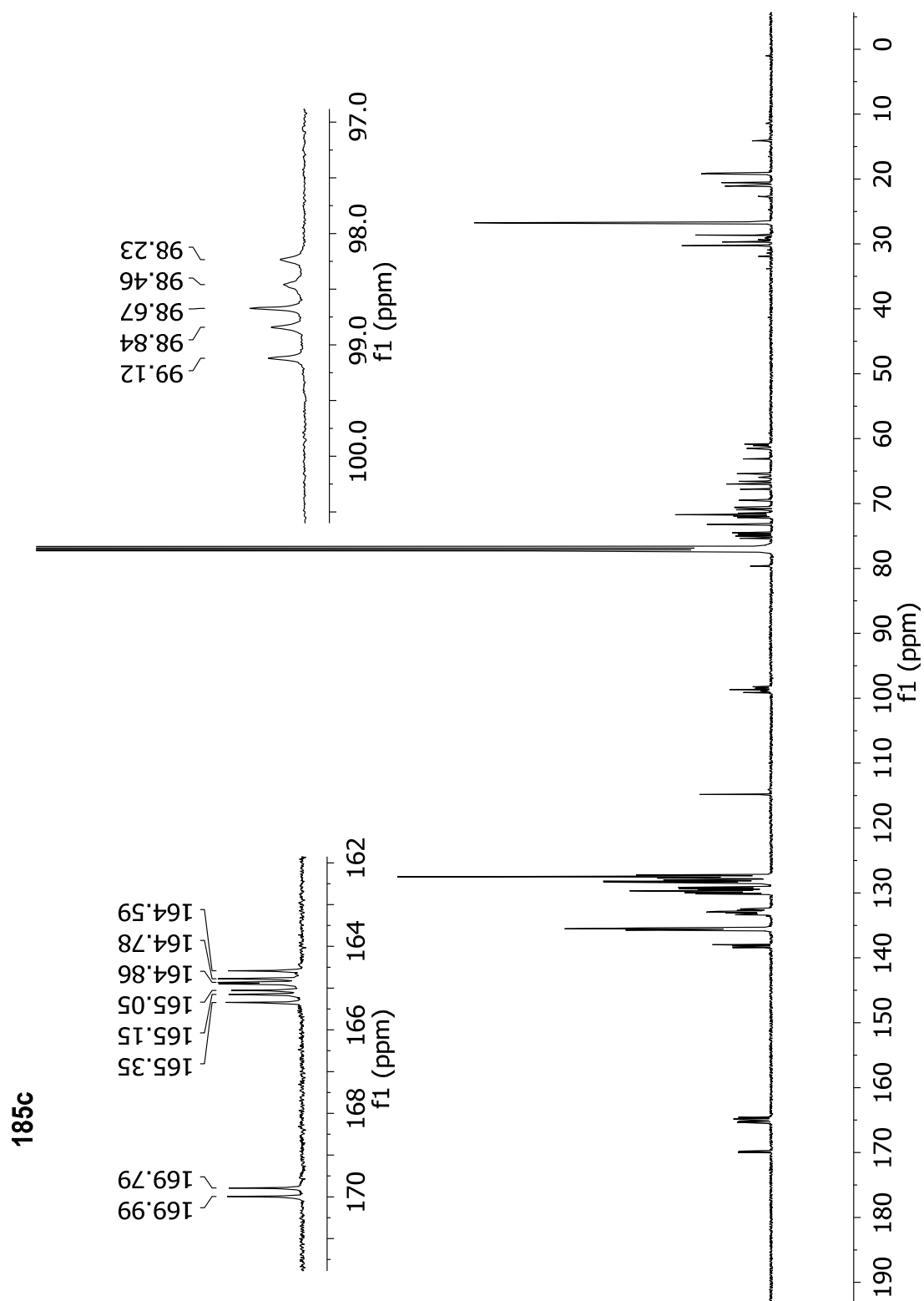


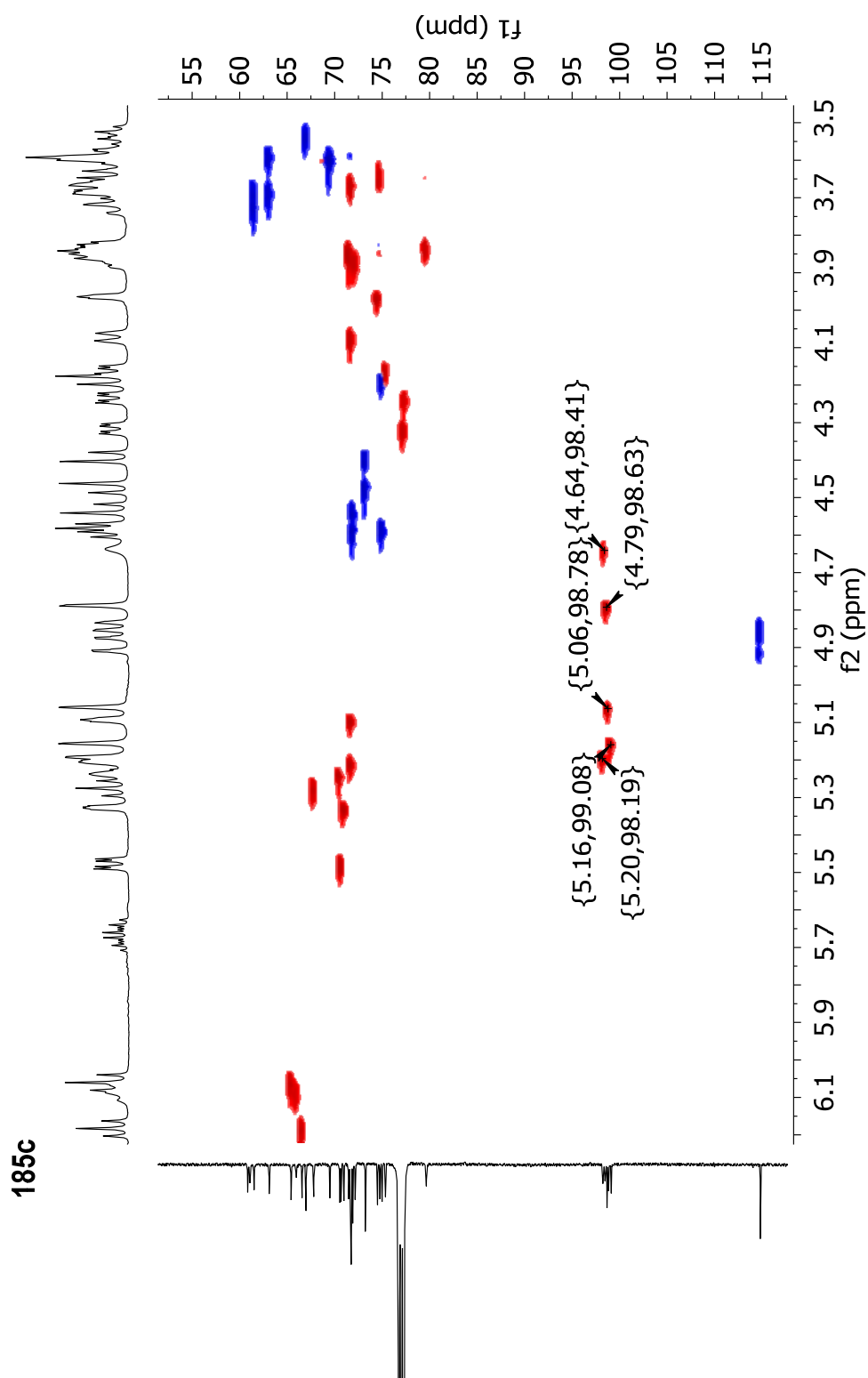


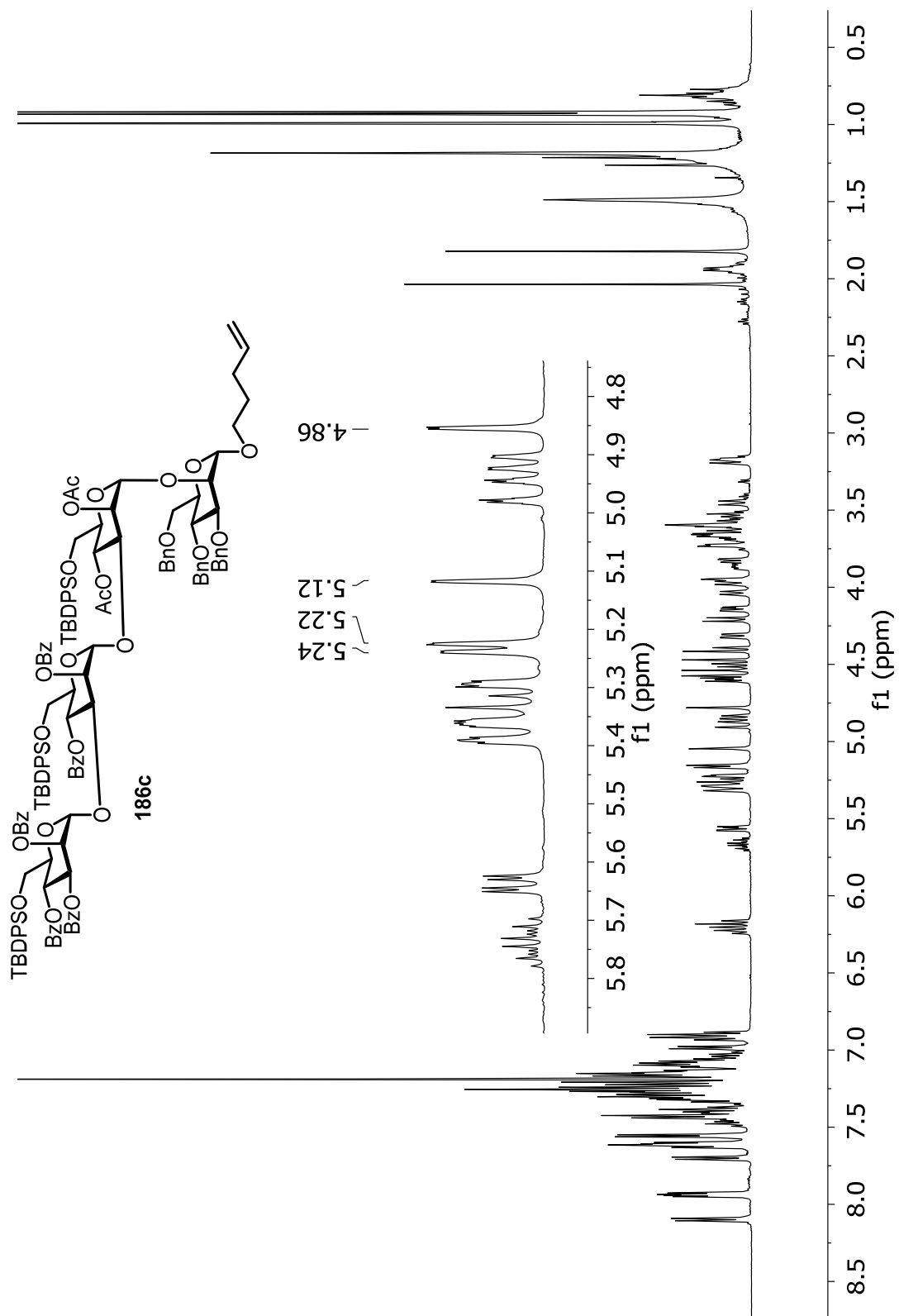


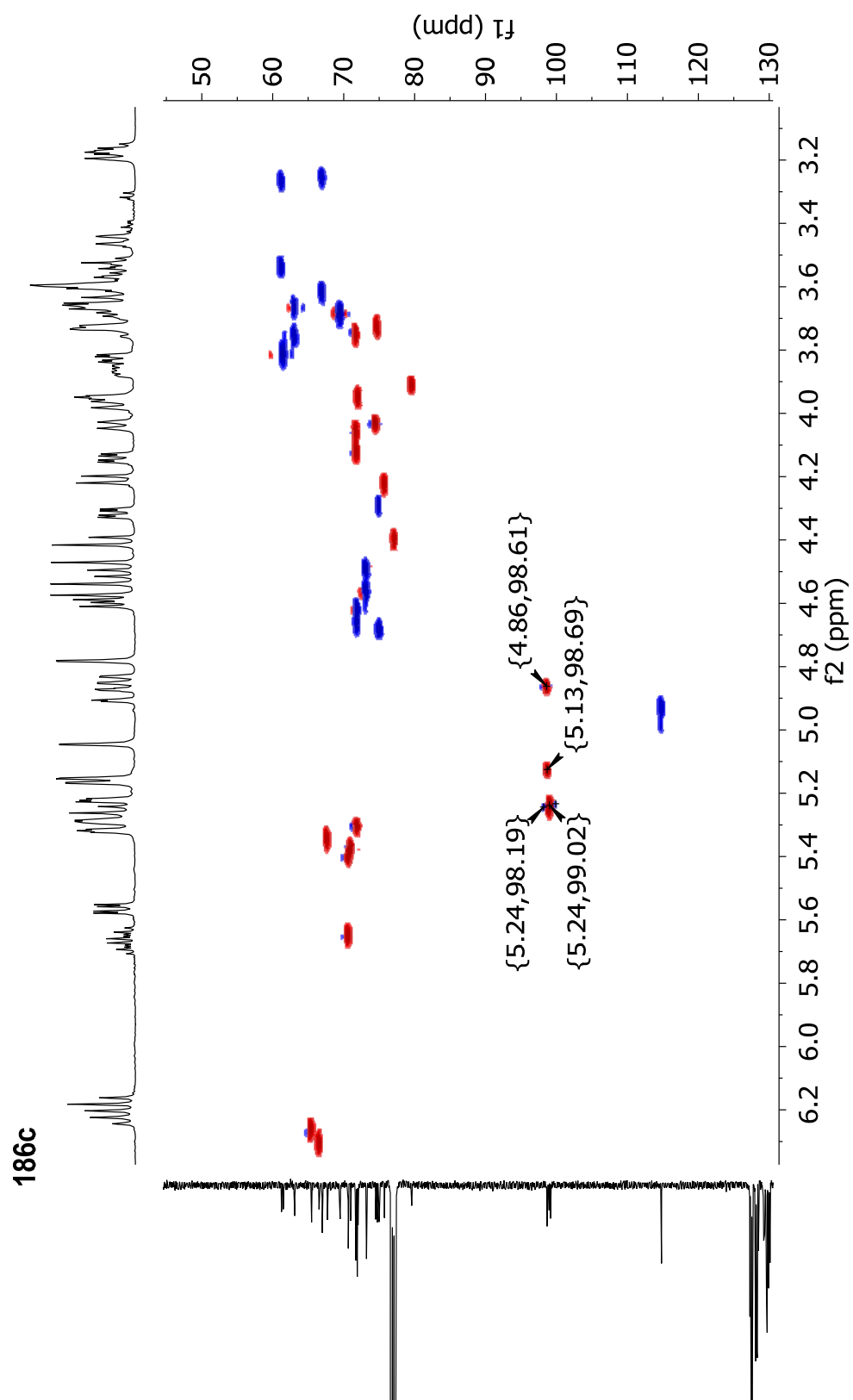


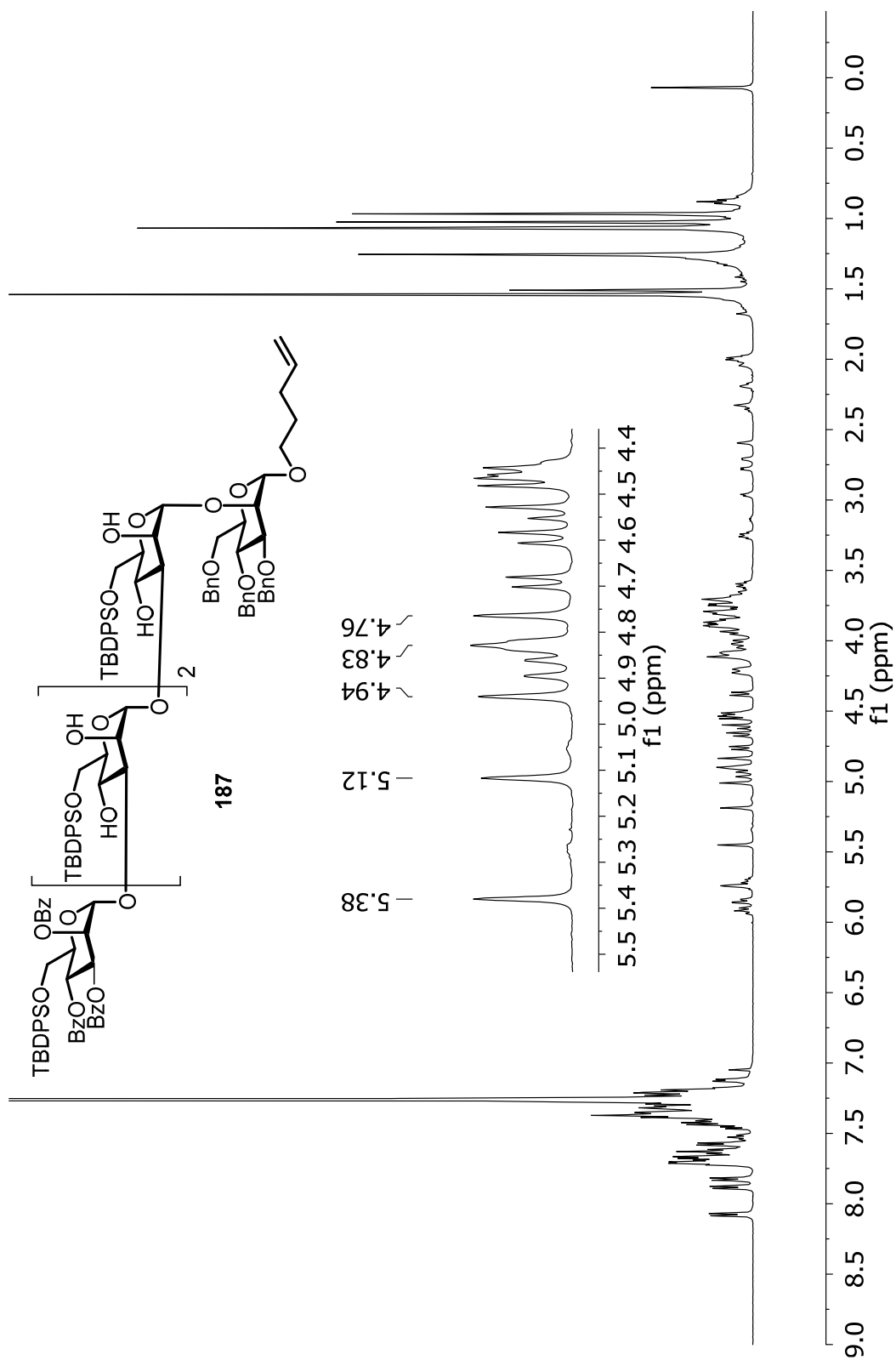


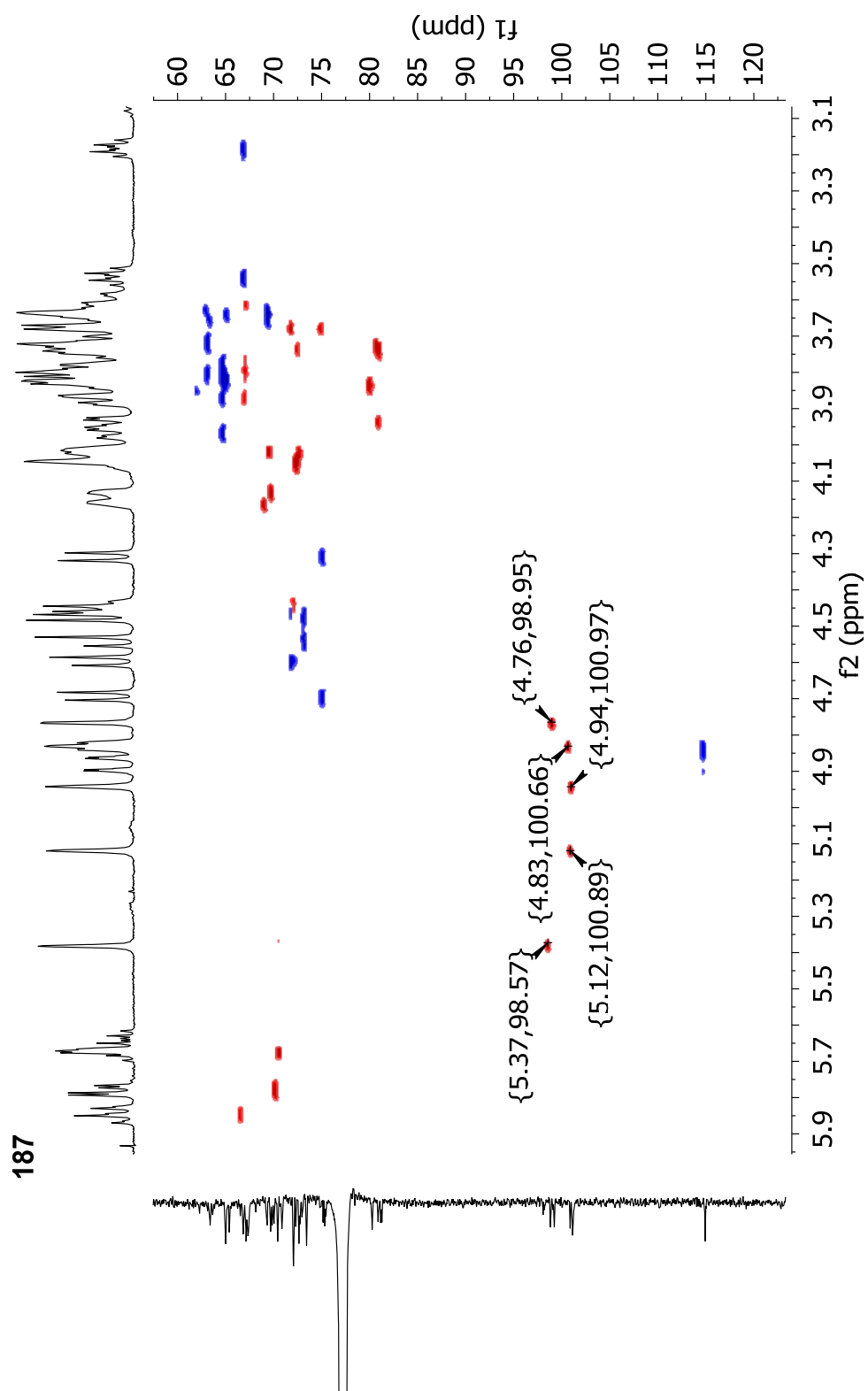


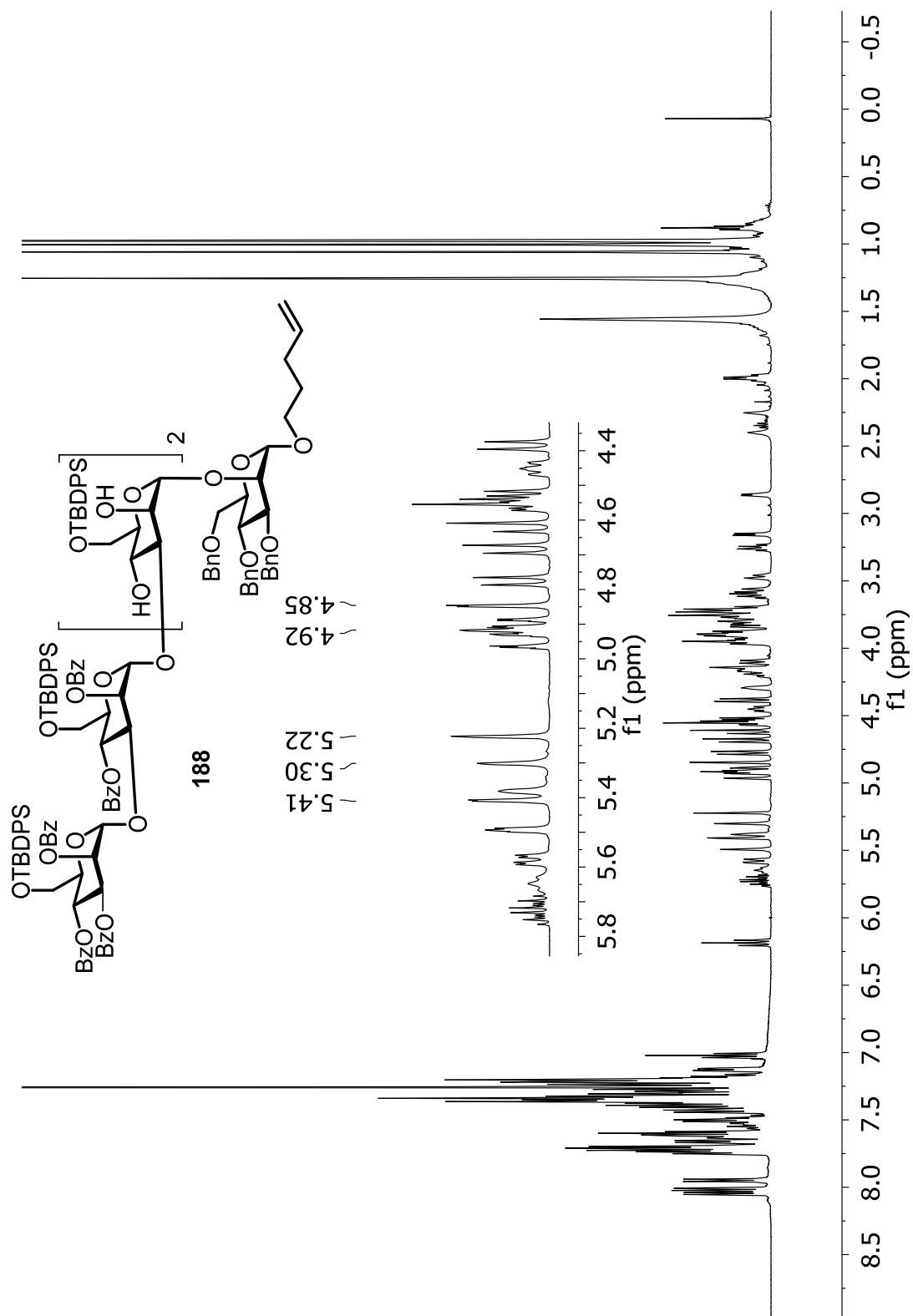


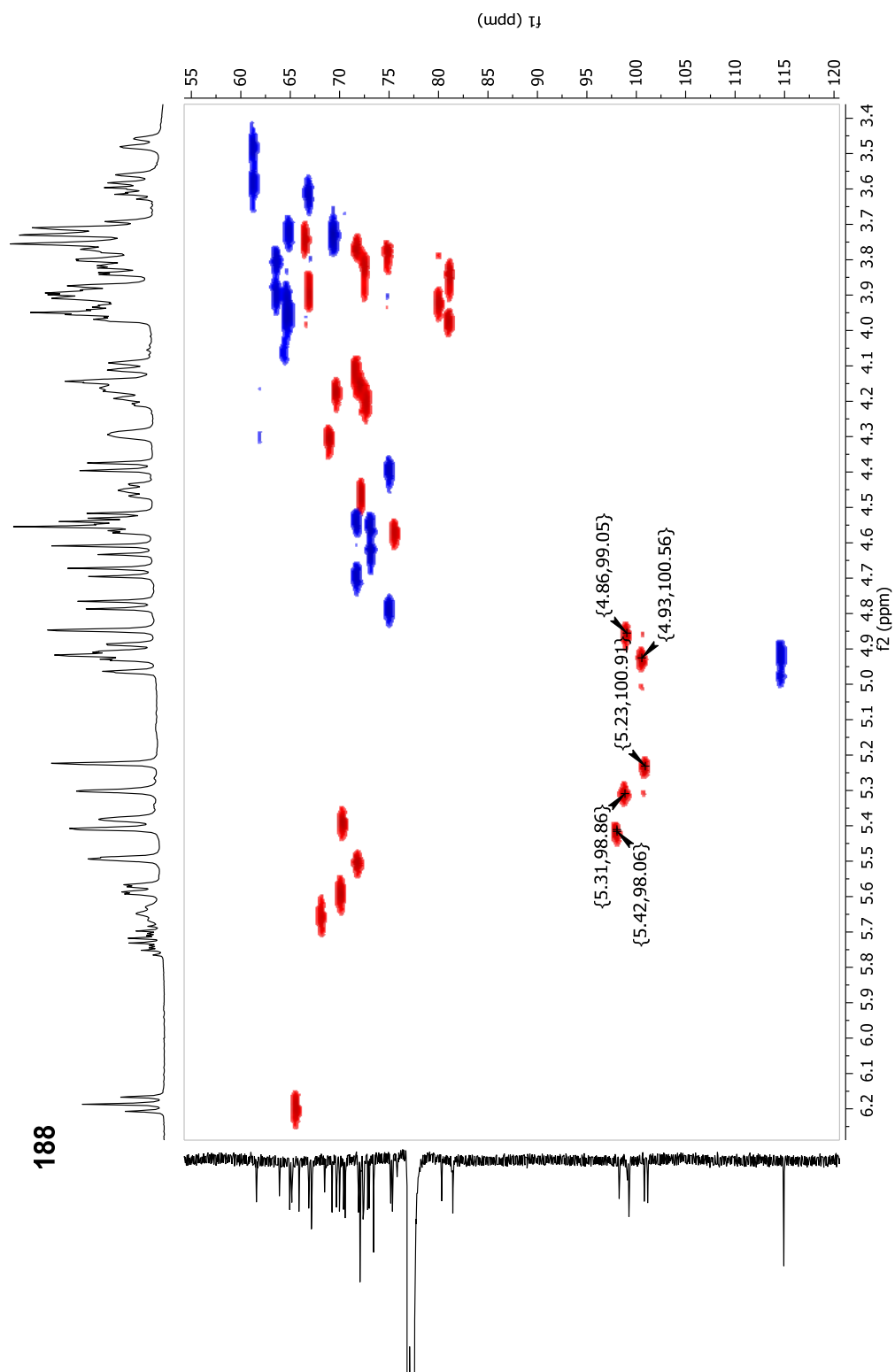


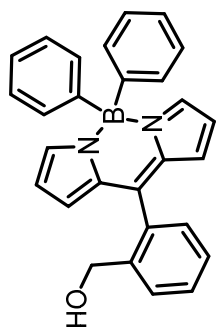




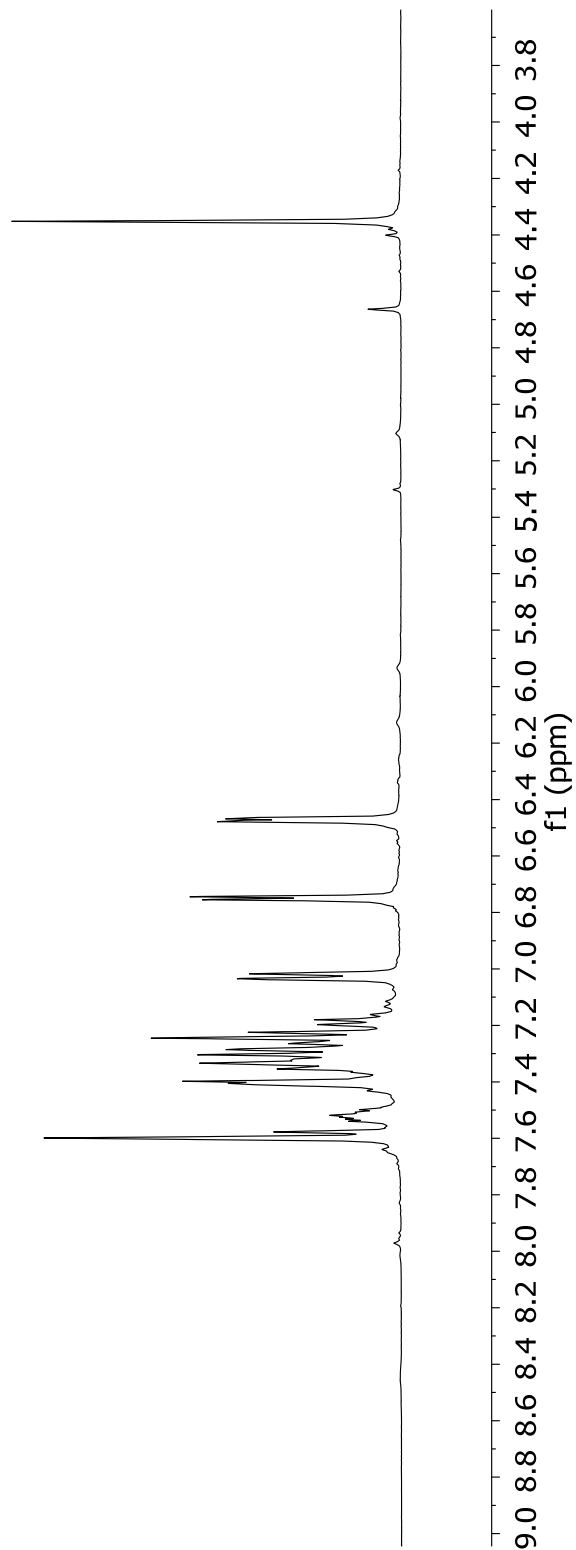


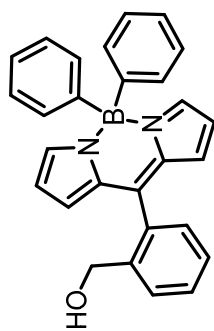






208





208

